

AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. M. Eder

BRUSTDRÜSENVERÄNDERUNGEN NACH LANGZEITBEHANDLUNG
MIT ORALEN KONTRAZEPTIVA

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
MAXIMILIAN ZOLLNER
aus Roding
München 1972

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. K. Prechtel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. Eder

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der Prüfung: 18.7.72



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1.0 Einleitung	1
1.1 Anatomische Grundlagen des Nasenbogens	1
1.2 Funktionelle Grundlagen des Nasenbogens	1
1.3 Bedeutung des Nasenbogens	1
1.4 Bedeutung des Nasenbogens für die Nasenatmung	1
1.5 Bedeutung des Nasenbogens für die Nasenatmung	1
1.6 Bedeutung des Nasenbogens für die Nasenatmung	1
1.7 Bedeutung des Nasenbogens für die Nasenatmung	1
1.8 Bedeutung des Nasenbogens für die Nasenatmung	1
1.9 Bedeutung des Nasenbogens für die Nasenatmung	1
1.10 Bedeutung des Nasenbogens für die Nasenatmung	1
2.0 Zusammenfassung	1
2.1 Zusammenfassung	1
2.2 Zusammenfassung	1
2.3 Zusammenfassung	1
2.4 Zusammenfassung	1
2.5 Zusammenfassung	1
2.6 Zusammenfassung	1
2.7 Zusammenfassung	1
2.8 Zusammenfassung	1
2.9 Zusammenfassung	1
2.10 Zusammenfassung	1
3.0 Zusammenfassung	1
3.1 Zusammenfassung	1
3.2 Zusammenfassung	1
3.3 Zusammenfassung	1
3.4 Zusammenfassung	1
3.5 Zusammenfassung	1
3.6 Zusammenfassung	1
3.7 Zusammenfassung	1
3.8 Zusammenfassung	1
3.9 Zusammenfassung	1
3.10 Zusammenfassung	1
4.0 Zusammenfassung	1
4.1 Zusammenfassung	1
4.2 Zusammenfassung	1
4.3 Zusammenfassung	1
4.4 Zusammenfassung	1
4.5 Zusammenfassung	1
4.6 Zusammenfassung	1
4.7 Zusammenfassung	1
4.8 Zusammenfassung	1
4.9 Zusammenfassung	1
4.10 Zusammenfassung	1
5.0 Zusammenfassung	1
5.1 Zusammenfassung	1
5.2 Zusammenfassung	1
5.3 Zusammenfassung	1
5.4 Zusammenfassung	1
5.5 Zusammenfassung	1
5.6 Zusammenfassung	1
5.7 Zusammenfassung	1
5.8 Zusammenfassung	1
5.9 Zusammenfassung	1
5.10 Zusammenfassung	1
6.0 Zusammenfassung	1
6.1 Zusammenfassung	1
6.2 Zusammenfassung	1
6.3 Zusammenfassung	1
6.4 Zusammenfassung	1
6.5 Zusammenfassung	1
6.6 Zusammenfassung	1
6.7 Zusammenfassung	1
6.8 Zusammenfassung	1
6.9 Zusammenfassung	1
6.10 Zusammenfassung	1
7.0 Zusammenfassung	1
7.1 Zusammenfassung	1
7.2 Zusammenfassung	1
7.3 Zusammenfassung	1
7.4 Zusammenfassung	1
7.5 Zusammenfassung	1
7.6 Zusammenfassung	1
7.7 Zusammenfassung	1
7.8 Zusammenfassung	1
7.9 Zusammenfassung	1
7.10 Zusammenfassung	1
8.0 Zusammenfassung	1
8.1 Zusammenfassung	1
8.2 Zusammenfassung	1
8.3 Zusammenfassung	1
8.4 Zusammenfassung	1
8.5 Zusammenfassung	1
8.6 Zusammenfassung	1
8.7 Zusammenfassung	1
8.8 Zusammenfassung	1
8.9 Zusammenfassung	1
8.10 Zusammenfassung	1
9.0 Zusammenfassung	1
9.1 Zusammenfassung	1
9.2 Zusammenfassung	1
9.3 Zusammenfassung	1
9.4 Zusammenfassung	1
9.5 Zusammenfassung	1
9.6 Zusammenfassung	1
9.7 Zusammenfassung	1
9.8 Zusammenfassung	1
9.9 Zusammenfassung	1
9.10 Zusammenfassung	1
10.0 Zusammenfassung	1
10.1 Zusammenfassung	1
10.2 Zusammenfassung	1
10.3 Zusammenfassung	1
10.4 Zusammenfassung	1
10.5 Zusammenfassung	1
10.6 Zusammenfassung	1
10.7 Zusammenfassung	1
10.8 Zusammenfassung	1
10.9 Zusammenfassung	1
10.10 Zusammenfassung	1

Meiner Frau Anne-Elisabeth gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1.0	Einleitung
1.1	Nebenwirkungen der oralen Kontrazeptiva
1.20	Veränderungen am Brustdrüsengewebe
1.21	Ergebnisse aus Tierexperimenten
1.22	Mitteilungen über Veränderungen am menschlichen Brustdrüsengewebe durch orale Kontrazeptiva
1.3	Die hier untersuchten Veränderungen
2.0	Material und Methodik
2.1	Patientengut
2.2	Histo-morphologische Einteilung
2.3	Statistische Auswertung
3.0	Ergebnisse
3.1	Zusammensetzung der beiden untersuchten Popu- lationen
3.2	Verwendete Medikamente
3.3	Häufigkeiten und Verteilung der pathologisch- anatomischen Diagnosen
3.4	Häufigkeiten der pathologisch-anatomischen Diagno- sen in drei Altersgruppen
3.5	Abhängigkeit der Fibroadenome vom Sexualzyklus
3.6	Abhängigkeit der Epithelproliferationen bei Mastopa- thien und Fibroadenomen vom Sexualzyklus
3.7	Abhängigkeit der pathologisch-anatomischen Diagnosen bei unterschiedlicher Medikamentenzusammensetzung
4.0	Besprechung der Ergebnisse
4.1	Allgemeine Bemerkungen zum Gebrauch von Ovula- tionshemmern

	Seite
4.20 Häufigkeiten und Verteilungen der Mammaer- krankungen	18
4.21 Häufigkeit der Fibroadenome	20
4.22 Häufigkeit der intraductalen Epithelproliferationen	20
4.23 Häufigkeit der Carcinome	21
4.24 Einfluß der Medikamenteneinnahmezeit auf die Brust- drüsenenerkrankungen	22
4.25 Einfluß der Medikamentenzusammensetzung auf die Brustdrüsenenerkrankungen	22
5.0 Ausblick	25
6.0 Zusammenfassung	58
7.0 Addendum	60
8.0 Literaturverzeichnis	61

1.0 Einleitung

Hormonale kontrazeptive Medikamente haben in den letzten Jahren in medizinischen Laien- und Fachkreisen ein explosionsartiges Interesse erlangt. Die zweifache therapeutische Anwendungsmöglichkeit, einmal als medikamentöse Therapie bei verschiedenen Formen der Ovarinsuffizienz, zum anderen die gezielte Verhütung einer Schwangerschaft, hat diese Medikamentengruppe zu einem Erfolgsschlager in der chemisch-pharmazeutischen Industrie werden lassen. Inzwischen sind aber verschiedenartige unerwünschte pharmakologische Wirkungen bekannt geworden, die, von ethischen Bedenken abgesehen, eine verstärkte Kontrolle verlangen und die sogar eine Anwendung verbieten können.

1.1 Die wichtigsten bekannten Nebenwirkungen sind Störungen der Blutgerinnung und Gefährdung durch Thrombosen, Beeinträchtigung der Leberfunktion einschließlich intrahepatischer Cholestase, Verminderung der Glukosetoleranz, Auftreten von psychisch-depressiven Störungen. Außerdem wird ein allgemein höheres Carcinomrisiko diskutiert. (AMBRUS, BELLER, BREHM, BUCHLER, DALY, DI PAOLA, DORMANN, EISALO, GERSHBERG, HALBERSTADT, HALLER, HOLZBACH, KEELER, KLEINER, KISTNER, LUDWIG, MELAMEL, NILSON, PLOTZ, SARTWELL, SPELLACY, VON OLDERHAUSEN, WILSON).

1.20 Einen breiten Raum nehmen die Veröffentlichungen über Veränderungen an der Brustdrüse ein.

Unerwünschte pharmakologische Wirkungen an der Mamma sind verständig, da das Brustdrüsengewebe hormonell stimulierbar ist.

1.21 Aus zahlreichen Tierexperimenten an Nagern und höheren Säugetieren ist bekannt, daß Östrogene, Progesteron und Gonadotropine den Parenchymaufbau steuern. Die Follikelhormone, insbesondere 17- β -Östradiol beeinflussen am stärksten die Gangproliferation; das Corpus

luteum-Hormon Progesteron bewirkt im Zusammenspiel mit den Follikelhormonen die lobuloalveoläre Läppchendifferenzierung (ANDERSON, COWIE, CURTIS, DAMM, FOLLEY, GESCHICKTER, HUGGINS, KIRKHAM, KUMARESAN, LYONS, MEITES, MIXNER, SCHARF, SMITH, STEINBECK, TURNER, YAMOTO).

Bei Tieren mit kurzen Sexualzyklen (z.B. Ratte, Maus), in denen die follikuläre Phase vorherrscht und eine Lutealphase nur kurz oder gar nicht auftritt (z.B. Kaninchen, Katze, Frettchen), entwickelt sich vornehmlich das Gangsystem. Bei Tieren mit einer langen Lutealphase kann hingegen die lobuloalveoläre Entwicklung der Milchdrüse schon während des normalen Zyklus einen hohen Grad erreichen. Gleiche Hormongaben werden also bei verschiedenen Tieren unterschiedliche Wirkung zeigen (KRAFT).

Daraus wird ersichtlich, daß die Ergebnisse aus Tierversuchen nicht ohne weiteres auf die Situation beim Menschen übertragbar sind; gleichwohl darf ein ähnlicher Wirkungsmechanismus angenommen werden (FRANTZ, GESCHICKTER, HOFFMANN, KLEISS, MIDGLEY).

- 1.22 Seit 1966 finden sich vornehmlich kasuistische Mitteilungen über Brustdrüsenveränderungen, die auf die Wirkung oraler Kontrazeptiva bezogen werden (BOLOGNESE, BROWN, GOLDENBERG, GRAY, GREGG, JZSAK, PENMAN, ROSEN, SCHACHNER, SYMMERS).

In den letzten Jahren wurden aber auch größere Untersuchungsreihen veröffentlicht, die sich besonders mit dem Problem einer möglichen Mammacarcinomentstehung durch Einnahme von oralen Kontrazeptiva beschäftigen (ACKERMAN, ALLEN, ARTHES, DE CHOLNOKY, DOLL, FECHNER, GOLDENBERG, HAAGENSEN, HERTZ, HORSELEY, LEIS, LEWISON, MAKELA, Mc DIVITT, PRECHTEL, ROTTE, STOLL, STURGIS, TAYLOR, VESSEY, WESTHOFF).

Eine stichhaltige Aussage über Mammaerkrankungen bei Langzeitbehandlung mit antikonzeptionellen Medikamenten kann nicht aus kasuistischen Mitteilungen gewonnen werden. Notwendig sind großangelegte

Untersuchungsreihen, da die Mamma auch ohne medikamentösen Einfluß sämtliche Varianten von möglichen Fehl- und Neubildungen zeigt. Die Schwierigkeiten entsprechender Untersuchungen beim Menschen beruhen darauf, daß nur in Reihenuntersuchungen mit statistischen Methoden eine Aussage über Auswirkungen am Brustdrüsengewebe möglich ist. Erst nach jahrelanger Beobachtung erhält man Verteilungsschwerpunkte, die eine Fahndung nach charakteristischen iatrogenen morphologischen Veränderungen möglich machen.

- 1.3 In der vorliegenden Arbeit wird versucht, diese komplexen Fragen durch vergleichende Untersuchungen von Brustdrüsenexcisionen bei zwei Populationen zu beantworten.

Untersuchungen unter morphologischen Gesichtspunkten erfahren zwar einerseits die Einschränkung, daß nur Frauen erfaßt werden, die einen unklaren klinischen Befund geboten haben, den es durch Probeexcision abzuklären galt, haben aber andererseits den Vorteil, daß eine stichhaltige, von Unsicherheitsfaktoren weitestgehend freie Diagnose vorliegt. Allerdings beziehen sich die Aussagen nicht auf den gesamten Drüsenkörper, sondern es werden lediglich manifeste herdförmige Veränderungen erfaßt und definiert und deren Häufigkeiten in zwei Populationen verglichen.

2.0 Material und Methodik

2.1 Patientengut

Die Untersuchungen beziehen sich auf Mammaprobe- bzw. -teilexcisate von Frauen im Alter von 15 bis 45 Jahren. Diese Patientinnen haben klinisch entweder palpatorisch oder radiographisch einen verdächtigen Befund geboten, den es durch feingewebliche Untersuchungen abzuklären galt.

Untersucht wurden fortlaufend diejenigen Mammaexcisionen, die von 1969 bis 1971 im Einsendematerial des Pathologischen Institutes der Universität München erfaßt worden sind. Dieser Personenkreis setzt sich überwiegend aus Frauen des Stadt- und Landbereiches München und der ober- und niederbayerischen, vereinzelt auch der schwäbisch-bayerischen Bezirke zusammen (Abb. 1).

Von jeder Patientin wurden innerhalb von zwei Monaten nach der Operation über einen detaillierten Fragebogen genaue Angaben zur Sexual- und Medikamentenanamnese eingeholt (Abb. 2).

In den Auswertungen werden auch drei Altersklassen berücksichtigt; die Altersgruppierung wurde so gewählt, daß die zeitlich unterschiedlichen Ovarfunktionen (UFER) zur Geltung kommen.

Die erste Altersgruppe erfaßt die Frauen im Alter von 15 bis 24 Jahren, übertragen auf die Ovarien die pubertale vegetative und die unvollkommene generative Ovarfunktion sowie die Anfangsphase der vollkommenen generativen Ovarfunktion.

Die zweite Altersgruppe erfaßt die Frauen im Alter von 25 bis 34 Jahren mit einer vollkommenen generativen Ovarfunktion.

Die dritte Altersgruppe erfaßt die Frauen im Alter von 35 bis 45 Jahren, übertragen auf die Ovarien das Ende der vollkommenen generativen Ovarfunktion, die unvollkommene präklimakterische generative Ovarfunktion und einen Teil der klimakterischen vegetativen Ovar-

funktionen.

2.2 Histomorphologische Einteilung

Untersucht werden die häufigsten nicht-entzündlichen Mammaerkrankungen wie Mastopathien, Fibroadenome und Carcinome.

Die nicht entzündlichen Dysplasien des Mammagewebes sind in drei Schweregrade gegliedert worden; die infiltrierenden Carcinome sind nicht weiter unterteilt worden.

Mastopathie I

entspricht progressiven und/oder regressiven Fehlentwicklungen am Gang- und Läppchensystem einschließlich des Mantelbindegewebes, wobei aber keine nennenswerten intracaniculären beziehungsweise intraductulären Epithelproliferationen vorkommen.

Hierzu gehören in Anlehnung an die histologische Typisierung der Weltgesundheitsorganisation (SCARFF) einfache Zysten, Gangektasien, Fibrosklerose, lobuläre Hyperplasien, lobuläre Dysplasien, die zentrale und periphere Adenose.

Die Beschaffenheit des intralobulären Bindegewebes und das vorherrschende pro- oder regressive Bild kommen hier mit einer Ausnahme noch nicht zur Auswertung.

Mastopathie II

entspricht der Mastopathie I mit zusätzlichen intraductalen Epithelproliferationen ohne Hinweise auf Atypien im Zellverband und in der Einzelzelle.

Darunter fallen papilläre und pseudopapilläre Zysten sowie reguläre Epithelproliferationen in Gängen und Läppchen.

Das als kleiner Tumor imponierende benigne Gangpapillom wird als eigene Einheit betrachtet.

Mastopathie III

bedeutet, daß unabhängig vom Schweregrad der Dysplasien

atypische intraductale Epithelwucherungen vorhanden sind. Kriterien der Atypie sind unkoordinierte Zellverbände und Zell- und Kernpolymorphien leichten oder schweren Grades mit oder ohne Mitosen.

Das heißt, daß die sogenannten intraductalen und intralobulären Carcinome auch in dieser Gruppe aufgeführt sind, wenn ein infiltrierendes Wachstum im excidierten Gewebe mit Sicherheit nicht nachzuweisen war.

Es erscheint vorerst wegen des begrenzten Zahlenmaterials nicht sinnvoll, eine weitere Aufsplitterung der pathologisch-anatomischen Diagnose vorzunehmen. Die Einteilung Mastopathie I bis Mastopathie III richtet sich nach dem unterschiedlichen mittleren Entartungsrisiko, das in retrospektiven Kollektivuntersuchungen ermittelt worden ist (PRECHTEL).

Carcinom

wird dann ausgesprochen, wenn ein infiltratives Wachstum vorliegt.

Auch hier ist vorerst keine weitere Unterteilung nach dem vorherrschenden feingeweblichen Muster vorgenommen worden; desgleichen ist die Größe des mutmaßlichen Carcinomknotens nicht berücksichtigt worden.

Fibroadenom I

heißt, daß die knotenförmige Mammaveränderung durch Entwicklung eines abgrenzbaren intra- oder pericanaliculären Fibroadenoms hervorgerufen worden ist, wobei stärkere intracaniculäre Zellproliferationen fehlen.

Fibroadenom II

entspricht einem Fibroadenom I mit deutlichen intracaniculären Zellproliferationen, aber ohne Hinweis auf Atypien.

Fibroadenom III

bedeutet, daß ein Fibroadenom mit irregulären Epithelprolifera-

tionen vorliegt.

Das Adenom wird als eigene Einheit geführt; dazu zählen Fibroadenome mit überwiegend drüsigen Strukturen (Pontara-Typ), laktierende Adenome bei und nach Schwangerschaft und reine Adenome.

Weitere seltene nicht-neoplastische proliferative Veränderungen, benigne Weichteilgeschwülste, nicht entzündliche Hautanhangserkrankungen im Mamillenbereich, nicht klassifizierte Geschwülste und Knotenbildungen durch Metastasen sind in den Auswertungen nicht berücksichtigt worden.

Gangpapillome, Adenome und Fibroadenome mit atypischen Epithelproliferationen sind nur in kleinen Zahlen vorhanden, so daß sie in den differenzierten Häufigkeitsverteilungen nicht erscheinen.

Die pathologisch-anatomische Diagnose ist von einem Untersucher ohne Kenntnis der Vorgeschichte gestellt worden. Von jedem excidierten, formalinfixierten und in Paraffin eingebetteten Gewebeschnitt sind mindestens zwei voneinander distanzierte Schnitte von 4 bis 6 μ Dicke angefertigt und gewöhnlich mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt worden. In unklaren Fällen sind auch Giemsa-, PAS- oder van Gieson-Färbungen durchgeführt worden.

Grundsätzlich sind sämtliche vorhandenen Grunddiagnosen pro Fall berücksichtigt worden. Es ist also theoretisch möglich, daß bei einer Patientin sowohl eine der drei Mastopathie- und Fibroadenomformen, ein Gangpapillom, ein Adenom und ein Carcinom diagnostiziert worden ist. Daneben ist aber auch so vorgegangen worden, daß für einen Fall nur eine, die aus histomorphologischer Sicht schwerwiegendste Diagnose angeführt worden ist. Der vorgenommene Schweregrad ist folgendermaßen gestaffelt worden: Carcinom > Mastopathie III > Fibroadenom III > Mastopathie II > benignes Papillom > Adenom > Fibroadenom II > Fibroadenom I > Mastopathie I. Die erzwungene Einengung auf eine pathologisch-anatomische Diagnose ist für die sta-

tistische Auswertung notwendig geworden, um falsche Verzerrungen in den Häufigkeiten zu vermeiden.

2.3 Statistische Auswertung

Die Datenerfassung^{*)} erfolgte in drei Schritten:

1. Übersetzung der in den Fragebogen angegebenen Antworten in einen für die automatische Auswertung geeigneten Code.
2. Übertragung der codierten Antworten auf maschinenlesbare Datenträger (hier Lochkarten).
3. Überprüfung der Daten auf ihre Gültigkeit und Korrektur fehlerhafter Daten.

Die allgemeine Statistik liefert eine Übersicht über die Zusammensetzung der Stichprobe. Verteilungen werden für qualitative Merkmale gegeben, während für die quantitativen Merkmale Mittelwerte und Streuungen berechnet sind.

Qualitative Merkmale sind:

Operationen der Brustdrüse oder Eierstöcke,
Präsenz, Folge, Stärke und Abstand der Regelblutung,
Symptome der Brustdrüsenveränderung,
Lokalisation der Brustdrüsenveränderung,
Grunddiagnosen und differenzierte Diagnosen,
Beschwerden, die sich bei der Pilleneinnahme ergeben können,
die Ovulationshemmer Lyndiol^R und Eugynon^R.

Quantitative Merkmale sind:

Alter der Patientin,
Alter der Patientin bei der Menarche,
Zahl der Schwangerschaften,
Zahl der Geburten,

^{*)} Institut für Datenverarbeitung der Technischen Universität München, Direktor: Professor Dr. ing. T. Einsele.

Anzahl der Jahre, die seit der ersten Brustdrüsenoperation
vergangen sind,

Anzahl der Monate, die nach dem Auftreten des ersten
Symptoms einer Veränderung vergangen sind,

Anzahl der Jahre, die seit einer eventuellen Operation
beider Eierstöcke vergangen sind,

Körpergewicht in Kilogramm,

Körperlänge in Zentimeter,

Koeffizient aus Körpergewicht und Körperlänge,

Dauer der Einnahme,

Einnahmedauer für Lyndiol^R und Eugynon^R.

In der vorliegenden Arbeit werden mehrere Einflußgrößen ausgewertet, die in drei Gruppen eingeteilt wurden:

1. Die erste Gruppe enthält Parameter, die für alle Verteilungen gemeinsam sind:
 - a) das Alter der Patientinnen in drei Intervallen (bis 24 Jahre, von 25 bis 34 Jahre und von 35 bis 45 Jahre),
 - b) die Operationsjahre 1969 bis 1971 in einem Intervall,
 - c) die neun Grunddiagnosen.
2. Die zweite Gruppe enthält Parameter, die für mehrere Verteilungen konstant gehalten werden:
 - a) Patientinnen, die geantwortet haben; Patientinnen, die nicht geantwortet haben,
 - b) Patientinnen, die Ovulationshemmer nehmen; Patientinnen, die keine Ovulationshemmer nehmen,
 - c) für die Patientinnen, die ein orales Kontrazeptivum einnehmen, werden drei Kollektive gebildet, die durch die Dauer der Einnahme getrennt werden: 0 bis 12 Monate, 13 bis 24 Monate, mehr als 24 Monate.
3. Die dritte Gruppe umfaßt Parameter, die nur einmal in eine Verteilung eingehen (z.B. Abhängigkeit von bestimmten Ovulations-

hemmern).

Die Tabellen wurden nach verschiedenen Kriterien bearbeitet, um mehrere Standpunkte der Interpretation zu erleichtern:

1. Absolute Häufigkeiten,
2. relative Häufigkeiten, bezogen auf den Umfang des Gesamtkollektivs,
3. relative Häufigkeiten, wenn für jede Altersgruppen gleiche Belegung simuliert wird.

3.0 Ergebnisse

3.1 Erfasst wurden 944 Patientinnen; davon konnten 790 Frauen auf Grund ausreichender Angaben zur Sexual- und Medikamentenanamnese berücksichtigt werden. In diesem Kollektiv nahmen 233 (30%) Frauen ein orales Kontrazeptivum ein.

Bei Unterteilung in drei Altersklassen beträgt der prozentuale Medikamentengebrauch (Tab. 1) im Alter von 25 bis 24 Jahren 48% (0,9 : 1), von 25 bis 34 Jahren 37% (0,6 : 1) und von 35 bis 45 Jahren 18% (0,2 : 1).

Die 154 Frauen, die wegen unzulänglicher anamnestischer Angaben nicht ausgewertet werden konnten, verzerren die Verteilung nicht. Die Häufigkeiten der Brustdrüsenerkrankungen in den drei Altersklassen sind bei den Frauen mit bekannter Anamnese identisch mit der Verteilung bei den Frauen, die ausgeschieden worden sind (Tab. 1 und 2).

Das Durchschnittsalter beträgt bei den Frauen, die ein orales Kontrazeptivum einnahmen, $30,8 \pm 6,9$ Jahre, bei den Frauen der Kontrollpopulation $35,0 \pm 7,3$ Jahre.

Die mittlere Beschwerdezeit beträgt bei der ersten Gruppe $15,6 \pm 30,4$ Monate, bei der zweiten Gruppe $13,8 \pm 32,2$ Monate.

Die im Vergleich zu den Mittelwerten hohen Streuwerte ergeben sich aus der Tatsache, daß bei vielen Frauen Mammaveränderungen bei Routineuntersuchungen erst entdeckt und dann unverzüglich operiert worden sind.

Die mittlere Medikamenteneinnahme liegt bei $20,3 \pm 8,8$ Monaten.

3.2 Folgende Medikamente sind verwendet worden:

Aconcen ^R	(n = 21)
Anacyclin ^R	(n = 4)
Anovlar ^R	(n = 21)
Enovid ^R	(n = 2)
Estirona ^R	(n = 18)
Etalotin ^R	(n = 4)
Eugynon ^R	(n = 101)
Kombiquens ^R	(n = 2)
Lyndiol ^R	(n = 51)
Neogynon ^R	(n = 3)
Neonovum ^R	(n = 1)
Noracyclin ^R	(n = 14)
Oraconal ^R	(n = 2)
Orlest ^R	(n = 4)
Ortho-Novum ^R	(n = 7)
Ovanon ^R	(n = 11)
Ovulen ^R	(n = 11)
Planovin ^R	(n = 4)
Stederil ^R	(n = 11)

Dabei haben viele Frauen Kontrazpetiva mehrmals gewechselt, wodurch eine höhere Zahl (n = 292) zustande kommt als in der Population der Frauen, die ein orales Kontrazeptivum einnehmen (n = 233).

Ausgewertet wurden nur die Patientinnen, die monophasische orale Steroidkontrazeptiva genommen hatten.

3.3 Häufigkeiten und Verteilungen der pathologisch-anatomischen Diagnosen

Die absoluten und prozentualen Häufigkeiten der pathologisch-anatomischen Diagnosen bei den Patientinnen mit oralen Ovulationshemmern weichen von denen der Kontrollpopulation teilweise ab (Tab.2).

Auffällig ist dabei die deutliche Abnahme der Fibroadenome I von 24% auf 19% und die Zunahme der Fibroadenome II von 3% auf 6% und der Mastopathie II von 9% auf 12% bei den Frauen mit Kontrazeptiva.

Eine Verzerrung der Verteilung ist durch die Frauen, die nicht geantwortet haben, nicht ersichtlich; die Diagnoseverteilungen sind bei den Frauen mit und ohne Antwort nahezu identisch.

Die Unterschiede sind auch dann nachweisbar, wenn bei jedem Fall nur eine, die schwerwiegendste Diagnose angeführt wird (Tab. 3, Abb. 3 und 4).

Außerdem fällt die Abnahme von Carcinomen bei Frauen mit Ovulationshemmern auf. Diese Beobachtung ist jedoch wahrscheinlich nicht relevant, da die Hypothese positiv ist, daß die Frauen, die nicht antworten, häufiger an einem Carcinom erkrankt sind.

3.4 Relative Häufigkeiten der pathologisch-anatomischen Diagnosen in drei Altersklassen

Die relativen Häufigkeiten der Mastopathie I sind in allen drei Altersklassen konstant (65% bis 73%), wenn für jede Altersgruppe gleiche Belegung simuliert wird (Tab. 4).

Die relativen Häufigkeiten der Fibroadenome I nehmen bei Simulation gleicher Belegung für jede Altersgruppe mit zunehmendem Alter stabil von 35% auf 10% bei den Frauen mit Ovulationshemmern und von 41% auf 21% bei der Kontrollgruppe ab (Tab. 5). Außerdem sind die Fibroadenome I bei den Frauen mit Ovulationshemmern jeweils seltener.

Die Fibroadenome II werden ebenfalls in beiden Populationen mit zunehmendem Alter seltener (Tab. 6); in der zweiten Altersgruppe erscheint das Fibroadenom II mit 7 rel% häufiger bei den Frauen, die orale Ovulationshemmer einnehmen als bei den entsprechenden Kontrollpersonen (2 rel%).

Die relativen Häufigkeiten der Mastopathie II nehmen bei Simulierung gleicher Belegung für jede Altersgruppe in beiden Populationen stabil zu (Tab. 7) und sind bei den Frauen mit Kontrazeptiva jeweils häufiger.

Die relativen Häufigkeiten der Mastopathie III, die einem nicht infiltrierenden Carcinom weitgehend gleichzusetzen ist, und der infiltrierenden Carcinome nehmen in beiden Populationen mit höherem Alter konstant zu (Tab. 8 und 9). Wesentliche Häufigkeitsverschiebungen in beiden Kollektiven fallen nicht auf.

3.5 Abhängigkeit der Fibroadenome vom Sexualzyklus

Die Fibroadenome I sind bei den Frauen mit Ovulationshemmern seltener (18%) als bei der Kontrollpopulation (26%), wenn die Menarche erst nach dem 14. Lebensjahr eingetreten ist (Tab. 10). Die Fibroadenome I sind bei den Frauen, die ein orales Kontrazeptivum einnehmen, seltener (11%) als bei den Frauen ohne Ovulationshemmer (22%), wenn ein unregelmäßiger Menstruationszyklus besteht (Tab. 11).

Bei den Frauen mit Ovulationshemmern sind die Menstruationszyklen vor erstmaliger Pilleneinnahme als Bezugspunkte gewertet worden.

Die Fibroadenome I sind in beiden Populationen seltener bei den Frauen mit Geburten als bei Nulliparae und jeweils seltener bei den Frauen mit Kontrazeptiva (Tab. 12).

3.6 Abhängigkeit der Epithelproliferationen vom Sexualzyklus bei Mastopathien (M II) und Fibroadenomen (FA II)

Epithelproliferationen ohne Atypien sind bei den Frauen mit oralen Kontrazeptiva unabhängig vom Eintritt der Menarche etwas häufiger als bei den Frauen der Kontrollpopulation (Tab. 13).

Epithelproliferationen ohne Atypien sind bei den Frauen mit Ovulationshemmern teilweise bei regel- und unregelmäßigem Menstru-

ationszyklus häufiger, ohne daß eine stabile Abweichung vorerst sichtbar wird (Tab. 14).

Epithelproliferationen ohne Atypien sind bei den Frauen mit Ovulationshemmern unabhängig von der Geburtenzahl etwas häufiger als bei der Kontrollgruppe (Tab. 15). Die Häufigkeit der Epithelproliferationen nimmt mit zunehmender Geburtenzahl geringfügig ab.

3.7 Abhängigkeit der pathologisch-anatomischen Diagnosen von der Medikamenteneinnahmedauer

Eine auffällige Verschiebung der Diagnosehäufigkeiten bei unterschiedlich langem Medikamentengebrauch wird nicht wahrnehmbar (Tab. 16). Allenfalls ist eine geringe Zunahme der Mastopathien I sowie der Mastopathien III und der Carcinome sichtbar.

3.8 Häufigkeiten und Verteilung der pathologisch-anatomischen Diagnosen bei unterschiedlicher Medikamentenzusammensetzung

Die Medikamente Eugynon^R und Lyndiol^R sind von 152 Frauen eingenommen worden. Davon haben 76 Frauen ausschließlich Eugynon^R und 32 Frauen ausschließlich Lyndiol^R als Kontrazeptivum verwendet.

Das Durchschnittsalter war bei den Frauen mit Eugynon^R 30,8 Jahre und bei den Frauen mit Lyndiol^R 31,7 Jahre (Kontrollpopulation 35,0 Jahre).

Die mittlere Einnahmezeit betrug bei Eugynon^R 22,4 Monate, bei Lyndiol^R 13,8 Monate

Eugynon ^R	(Schering) :	0,05 mg 17a-Äthinylöstradiol
		0,5 mg Norgestrel
Lyndiol ^R	(Organon) :	0,05 mg 17a-Äthinylöstradiol ^{*)}
		2,5 mg Lynestrenol
	^{*)} vor 1971	0,075 mg Mestranol

Die Diagnosen verteilen sich bei Einnahme dieser Medikamente unterschiedlich. Unter Berücksichtigung nur einer Diagnose sind bei Eugynon^R die Mastopathien III und Adenome häufiger, die Fibroadenome I seltener und bei Lyndiol^R die Mastopathien I, die Fibroadenome II und Gangpapillome häufiger, die Fibroadenome I und Carinome seltener als in der Kontrollgruppe (Tab. 17).

4.0 Besprechung der Ergebnisse

4.1 Allgemeine Bemerkungen zum Gebrauch von Ovulationshemmern

Der Gebrauch von oralen Östrogen-Gestagen-Mischpräparaten als Kontrazeptivum nimmt seit Jahren kontinuierlich zu.

In der Bundesrepublik Deutschland verwendeten 1969 ca. 18%, 1970 ca. 20% und 1971 bereits ca. 28% der Frauen im geschlechtsreifen Alter sogenannte Ovulationshemmer zum Schutz vor einer Schwangerschaft (persönliche Mitteilung Schering AG Berlin, Sektion Endokrinologie II).

An Hand des Einsendungsgutes am Pathologischen Institut der Universität München aus dem Großraum München und aus verschiedenen Regionen von Ober- und Niederbayern sowie aus dem bayerischen Schwaben (Abb. 1) beträgt der Anteil für das Jahr 1971 23%.

Diese Werte ergeben sich aus der Gruppe von im allgemeinen gesunden Frauen, die sich einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung unterzogen haben (Tab. 18).*)

Es kann also angenommen werden, daß der Prozentsatz von Frauen mit Kontrazeptiva in Bayern etwas unter dem Bundesdurchschnitt liegt.

In unserem Untersuchungsgut beträgt aber der Anteil fast 30% (Tab. 19). Daraus kann abgeleitet werden, daß eine gewisse Selektion vorliegt, die auf einen ungünstigen Einfluß der Ovulationshemmer auf das Mammagewebe hindeutet.

*) In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß an Hand der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen 1,6% der Frauen im Alter von 15 bis 45 Jahren klinisch einen verdächtigen, von der Norm abweichenden Mammapalpationsbefund bieten.

Man könnte auch annehmen, der höhere Prozentsatz ergibt sich dadurch, daß dieser Personenkreis frühzeitiger in ärztliche Behandlung kommt. Es darf nämlich davon ausgegangen werden, daß die Frauen mit Ovulationshemmern im allgemeinen von Seiten des Arztes auf mögliche Nebenwirkungen hingewiesen und somit zu einer gewissen Selbstvorsorge erzogen werden; dazu tragen auch die schriftlichen Erläuterungen der Präparatehersteller bei. Daraus müßte man folgern, daß dieser Personenkreis sowohl frühzeitiger durch Selbstbeobachtung einen auffälligen Mammabefund entdeckt und dadurch früh- und letztlich rechtzeitig in ärztliche Behandlung kommt. Außerdem erreicht man durch die Verschreibungspflicht eine ärztliche Überwachung dieser Frauen, wenn auch in der ärztlichen Praxis keinesfalls mit Ausstellung eines Rezeptes jedesmal nach unerwünschten pharmakologischen Wirkungen gefragt oder gesucht wird.

Die mittlere Beschwerdezeit ist jedoch bei beiden Populationen nahezu gleich. Die Frauen mit Ovulationshemmern sind durchschnittlich nach 16-monatiger, die Frauen ohne Ovulationshemmer nach 14-monatiger Beschwerdezeit operiert worden. Zusätzlich ist das Durchschnittsalter der Frauen mit Ovulationshemmern mit 31 Jahren deutlich niedriger als das der Kontrollpersonen mit 35 Jahren, während die nicht-entzündlichen Mammaerkrankungen mit zunehmendem Alter häufiger werden.

4.20 Häufigkeiten und Verteilungen der Mammaerkrankungen

Die mittleren relativen Häufigkeiten der Mammaerkrankungen in den drei Altersklassen weichen bei den Frauen, die ein orales Kontrazeptivum einnehmen, von denen der Kontrollpopulation ab (Tab. 1). Die unterschiedlichen Verteilungen mit einer Verschiebung zu ungunsten der ersten und zweiten Altersklasse (Abb. 5) können damit erklärt werden, daß Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate bei jungen Frauen einen Proliferationsreiz am Mammaparenchym ausüben. Progressive Formen der Mastopathie mit ungeordneter Proliferation

und Verzweigung des Milchgangsystems in zentralen und peripheren Abschnitten und teilweise auch mit geordneter lobulärer Hyperplasie kommen signifikant häufiger bei den Frauen mit Ovulationshemmern in der ersten Altersklasse vor. Auf welchen Einfluß eine Proliferation beruht, bleibt vorerst unbekannt. Zu erwähnen ist, daß bei den Frauen mit Ovulationshemmern in der dritten Altersklasse die Mastopathien seltener sind; vielleicht liegt eine Verschiebung der Mastopathiehäufigkeit von der dritten in die zweite und erste Altersklasse vor, die durch Steroidkontrazeptiva bedingt ist.

Eine derartige Aussage hat allerdings erst nach vieljähriger Beobachtung festes Fundament; dann nämlich, wenn diejenigen Frauen im Klimakterium erfaßt werden, die am Anfang und in der Blütezeit ihrer Geschlechtsreife antikonzeptionelle Medikamente eingenommen haben.

Es kann auch davon ausgegangen werden, daß monophasische Ovulationshemmer im Klimakterium die Entwicklung von Dysplasien hemmen. Der Altersgipfel der Mastopathien als Ausdruck einer hormonalen Dysregulation der Ovarsteroiden mit Versiegen der vollkommenen und unvollkommenen Geschlechtsreife liegt zwischen 45 und 50 Jahren. Durch regelmäßige Einnahme von Östrogen-Gestagen-Kombinationen wird ein weitgehend gleichbleibender Serumspiegel von Gonadotropinen, Östrogenen und Gestagenen erzielt, so daß das Mammagewebe von ungewöhnlich hohen Hormoneinflüssen verschont bleibt. Somit könnte gefolgert werden, daß durch Ovulationshemmer eine Umkehr der altersabhängigen Mastopathie erreicht wird. Während normalerweise das Mastopathievorkommen vom 10. Lebensjahr bis zum Ende des 5. Dezenniums nahezu linear ansteigt, wird der Mastopathiegipfel bei den Frauen mit Ovulationshemmern bereits im 4. Dezennium erreicht; danach fällt die Häufigkeit deutlich ab, obgleich die natürliche Absterberate noch unbedeutend ist (Abb. 6 und 7).

4.21 Häufigkeit der Fibroadenome

Die auffälligste Beobachtung ist die mit zunehmendem Alter stärkere stabile Abnahme der Fibroadenome I bei den Frauen mit oralen Kontrazeptiva (Tab. 5). Diese geschwulstartigen benignen Dysplasien haben ihren Altersgipfel bei 25 bis 30 Jahren (Abb. 7); sie werden als Ausdruck einer hormonalen Disbalance der Ovarsteroiden in der frühen Geschlechtsreife angesehen, wobei ein relatives Überwiegen von Östrogenen zumindest teilweise ausschlaggebend ist. Dabei spielt aber auch eine unzureichende Progesteronbildung eine Rolle. Durch die Langzeitmedikation mit monophasischen Steroidkontrazeptiva wird ein konstant niedriges Niveau von Gonadotropinen, Östrogenen und Gestagenen über drei Wochen erzielt (HALLER, HAMMERSTEIN), das einem Hemmeffekt für eine Fibroadenomentwicklung gleichkommen müßte.

In diesem Zusammenhang fällt auf, daß die Fibroadenome I bei Frauen mit Ovulationshemmern, die eine späte Menarche und einen unregelmäßigen Menstruationszyklus hatten, seltener sind als bei den entsprechenden Frauen der Kontrollgruppe (Tab. 10 und 11). Dies spricht dafür, daß einerseits Frauen mit Zyklusstörungen häufiger Fibroadenome bekommen, andererseits durch Behandlung mit Steroidkontrazeptiva Fibroadenomen vorgebeugt wird, weil die Zyklusstörungen ausgeglichen werden. In diesem Sinne ist auch die verminderte Zahl von Fibroadenomen bei Pluriparae zu verstehen (Tab. 12).

4.22 Häufigkeit der intraductalen Epithelproliferationen

Ein weiteres Merkmal ist die Häufung von intraductalen Epithelproliferationen in Mastopathien und Fibroadenomen bei den Frauen mit Ovulationshemmern (Tab. 2, 3, 6 und 7). Intracanalikuläre Epithelproliferationen ohne Atypien können in jedem Lebensalter ohne eindeutige Bevorzugung eines Altersabschnittes auftreten. Die Genese der Epithelproliferationen ist nicht bekannt. KAISER nimmt allerdings

an, daß Frauen mit einer generativen Ovarinsuffizienz häufiger an proliferativen Mammaveränderungen erkranken, weil regelmäßig wiederkehrende gestagenbedingte Proliferationsruhephasen fehlen. Proliferationsruhen sollen mit synthetischen Gestagen-Östrogen-Kombinationen, ähnlich einem Kastrationseffekt ohne Steroidverarmung an den Erfolgsorganen Endometrium und Milchdrüsenparenchym möglich sein. Dieser Auffassung widersprechen unsere Befunde, sofern die Vielzahl der verwendeten Medikamente als eine Einheit aufgefaßt wird. Ob dabei im wesentlichen dem Östrogen- oder dem Progestagenanteil primäre Bedeutung zukommt, ist bislang nicht zu beantworten. Eine Abhängigkeit der Epithelproliferation von der Menarche und vom Menstruationszyklus tritt nicht in Erscheinung (Tab. 13 und 14). Bei Frauen mit mehreren Geburten erscheinen Epithelproliferationen bei Mastopathien und Fibroadenomen etwas seltener zu sein (Tab. 15). Die Häufung von intraductalen Epithelproliferationen kann eine gewisse praktische Bedeutung erlangen, da nach retrospektiven Untersuchungen derartiger Veränderungen im Mittel ein gering erhöhtes Entartungsrisiko aufweisen (PRECHTEL).

4.23 Häufigkeit der Carcinome

Infiltrierende Carcinome und atypische intracanalikuläre Epithelproliferationen bei Mastopathie, die in der histologischen Typisierung der WHO als nicht infiltrierende Carcinome bezeichnet werden, sind in unserem Untersuchungsgut bei beiden Populationen annähernd gleich (Tab. 2 und 3). Die altersabhängige Zunahme von Carcinomen tritt bei beiden Gruppen gleichmäßig in Erscheinung (Tab. 8' und 9).

Vorerst ergeben sich also keine Anhaltspunkte, daß Ovulationshemmer im weitesten Sinne Cocarcinogenfaktoren sein könnten. Ob diese vorläufige Feststellung in weiterer Zukunft aufrecht erhalten werden kann oder revidiert werden muß, kann erst in Langzeitbeobachtungen geklärt werden.

4.24 Einfluß der Medikamenteneinnahmezeit auf die Brustdrüsen-
erkrankungen

Die bisher erwähnten unterschiedlichen Verteilungen der Diagnosen sind bereits nach weniger als einjähriger Medikamenteneinnahme feststellbar (Tab. 16). Mit Ausnahme der Carcinome ist eine stabile Häufigkeitsverschiebung nach zwei- oder mehrjähriger Pilleneinnahme nicht vorhanden. Durch die Beobachtung, daß bereits nach kurzfristigem Medikamentengebrauch die Abweichungen zum Vorschein kommen, wird die Frage angeschnitten, ob durch die Ovulationshemmer Mammaerkrankungen frühzeitiger manifest werden. Man muß auch die Frage diskutieren, ob es sich hier um eine Vorverlegung der Erkrankungen bei entsprechend prädisponierten Frauen handelt.

4.25 Einfluß der Medikamentenzusammensetzung auf Brustdrüsener-
krankungen

In den vorangegangenen Überlegungen sind unter verschiedenen Bezugspunkten die absoluten und relativen Häufigkeiten der wichtigsten nicht-entzündlichen Mammaerkrankungen bei zwei Populationen dargestellt und verglichen worden. Die Gruppe von Frauen, die niemals orale Steroidkontrazeptiva und keine anderweitigen hormonhaltigen Medikamente in den letzten sechs Monaten vor der Brustdrüsenex-cision eingenommen hatten, sind der Gruppe von Frauen, die orale monophasische Steroidkontrazeptiva unterschiedlich lange Zeit gebraucht hatten, gegenübergestellt worden. Bei diesen vergleichenden Untersuchungen ist die Vielzahl von heute gebräuchlichen Kontrazeptiva als eine Einheit betrachtet worden. Da an Hand unseres Zahlenmaterials gezeigt werden konnte, daß am Milchdrüsengewebe nennenswerte Veränderungen nach Langzeitmedikation von Ovulationshemmern auftreten können, interessiert nun die Frage, ob jedes Kombinationspräparat Veränderungen hervorruft.

Eine derartige Aussage ist in unseren Untersuchungen vorerst nur für zwei von 16 Medikamenten, die von ausreichend vielen Frauen als einziges Kontrazeptivum benutzt worden sind, möglich. Von den ausgewerteten 233 Frauen haben 76 nur Eugynon^R und 32 nur Lyndiol^R eingenommen. Bei Heranziehung dieser beiden Präparate kann bedingt eine Aussage über die unterschiedliche Wirksamkeit der Progestagene am Milchdrüsengewebe gemacht werden, da Lyndiol^R und Eugynon^R mit je 0,05 mg 17a-Äthinylöstradiol (Lyndiol früher 0,075 mg Mestranol) eine gleiche quantitative und qualitative Östrogenmenge, aber eine unterschiedlich wirksame Progestagenmenge pro Tablette enthalten.

Bei Vergleich dieser beiden Kollektive untereinander und mit dem Kontrollkollektiv finden sich im Mittel Abweichungen in den Häufigkeiten der Diagnosen, die nicht übersehen werden können (Tab. 17, Abb. 8). Die wichtigsten Beobachtungen sind eine Zunahme der Adenome und Mastopathien III bei Eugynon^R und der Mastopathien I und der Fibroadenome II bei Lyndiol^R gegenüber der Kontrollgruppe (Tab. 17). Die Fibroadenome sind bei beiden Medikamenten seltener. Außerdem fällt beim direkten Vergleich der Medikamente auf, daß die Mastopathien III und die Carcinome bei Eugynon^R wesentlich häufiger sind (Abb. 5). Auch hier ist der Trend nach weniger als einjährigem Medikamentengebrauch ersichtlich. Insofern ist es bei dieser vergleichenden Betrachtung ohne Belang, daß die mittlere Einnahmezeit von Eugynon^R knapp 23 und für Lyndiol^R nur 14 Monate betrug.

Die Schlußfolgerung dieser vorläufigen Beobachtung ist, daß offensichtlich auch das Brustdrüsengewebe unterschiedlich auf die verschiedenen Progestagene anspricht und daß im Eugynon^R mit 0,5 mg Norgestrel eine für das Mammagewebe ungünstig hohe gestagene Wirksamkeit enthalten ist. Dies bedeutet wiederum, daß synthetische Gestagene andere Wirkungen am Erfolgsorgan Mamma haben könnten als das natürliche Corpus luteum-Hormon hat. Während

Progesteron beim Menschen mit Unterstützung der Östrogene und wahrscheinlich auch der Gonadotropine eine Differenzierung des Parenchyms im Endgangsystem in Form einer Läppchenentwicklung bzw. Läppchenvervollkommnung ähnlich der Wirkung bei Kaninchen, Katzen, Ratten und Mäusen hervorruft, können synthetische Gestagene offenbar stärkere und vor allem auch atypische intraductale Epithelproliferationen (M III) entfalten, die ein erhöhtes Entartungsrisiko für die Patientin bedeuten, was in der gleichzeitigen Häufung der Mastopathien III und der infiltrierenden Carcinome zum Ausdruck kommt. Inwieweit bestimmte Gestagene oder deren Metaboliten, die in Östrogene verstoffwechselt werden, als ungünstige Zusatzfaktoren, auslösende oder gar als ursächliche Faktoren zu gelten haben, ist vorerst nicht zu beantworten und zunächst auch zweitrangig. Einen positiven Rückkoppelungseffekt mit vermehrter Prolaktinausschüttung ursächlich anzuschuldigen, ist beim Menschen nicht gerechtfertigt, da bisher weder eine nennenswerte Prolaktinwirkung am Milchdrüsenepithel außerhalb der Stillperiode bekannt ist, und da während der aktiven Prolaktinphase in der Stillperiode keine Epithelproliferationen gefunden wurden.

5.0 Ausblick

Mit dieser Arbeit ist versucht worden, eventuelle Mammaerkrankungen nach Langzeittherapie mit sogenannten Ovulationshemmern zu erfassen.

Die gewonnenen Ergebnisse sind keineswegs endgültig. Sie können lediglich auf bestimmte Beobachtungen, die weiter verfolgt werden sollten, aufmerksam machen. Die Befunde können nicht mehr als einen Trend angeben, da es sich um retrospektive Untersuchungen an einem selektierten Patientengut handelt, und da die Fallzahlen noch zu klein sind.

Alter (Jahre)	alle	m P + o P	m P	o P	m P : o P
15 - 24	(135) 14%	(113) 14%	(54) 23%	(59) 10%	0,9 : 1
25 - 34	(344) 37%	(290) 37%	(108) 46%	(182) 33%	0,6 : 1
35 - 45	(465) 49%	(387) 49%	(71) 31%	(316) 57%	0,2 : 1
15 - 45	(944) 100%	(790) 100%	(233) 100%	(557) 100%	0,4 : 1

Tab. 1: Absolute () und relative (%) Häufigkeiten der Brustdrüsenkrankungen bei allen Patientinnen und bei den Patientinnen mit bekannter Sexual- und Medikamentenanamnese.
(mP = mit Ovulationshemmern; oP = Kontrollgruppe)

Diagnosen	alle	mP + oP	mP	oP
Mastopathie I	(627) 66%	(538) 68%	(163) 70%	(375) 67%
Fibroadenom I	(208) 22%	(181) 23%	▽ (45) 19%	(136) 24%
Fibroadenom II	(35) 4%	(29) 4%	▲ (13) 6%	(16) 3%
Adenom	(12) 1%	(12) 1%	(4) 2%	(8) 12%
Gangpapillom	(6) 1%	(5) 1%	(2) 1%	(3) 1%
Mastopathie II	(94) 10%	(78) 10%	▲ (28) 12%	(50) 9%
Fibroadenom III	(3) 1%	(3) 1%	(3) 1%	(0) —
Mastopathie III	(88) 9%	(66) 8%	(18) 8%	(48) 9%
Carcinom	(82) 9%	(58) 7%	▽ (13) 6%	(45) 8%

Tab. 2: Absolute () und relative (%) Häufigkeiten der pathologisch-anatomischen Diagnosen bei allen Patientinnen und bei den Patientinnen mit bekannter Sexual- und Medikamentenanamnese.
(mP = mit Ovulationshemmern; oP = Kontrollgruppe)

Diagnosen	mP + oP	m P	o P
Mastopathie I	(406) 51,4%	(122) 52,4%	(284) 51,0%
Fibroadenom I	(171) 21,6%	▽ (42) 18,0%	(129) 23,2%
Fibroadenom II	(27) 3,4%	▲ (11) 4,7%	(16) 2,9%
Adenom	(12) 1,5%	(4) 1,7%	(8) 1,4%
Gangpapillom	(4) 0,5%	(2) 0,9%	(2) 0,4%
Mastopathie II	(75) 9,5%	(26) 11,2%	(49) 8,8%
Fibroadenom III	(3) 0,4%	(3) 1,3%	(0) —
Mastopathie III	(34) 4,3%	(10) 4,3%	(24) 4,3%
Carcinom	(58) 7,3%	▽ (13) 5,6%	(45) 8,1%
Gesamtzahl	n = 790	n = 233	n = 557

Tab. 3:

Absolute () und relative (%) Häufigkeiten der pathologisch-anatomischen Diagnosen bei allen Patientinnen und bei den Patientinnen mit bekannter Sexual- und Medikamentenanamnese. Bei jeder Patientin ist nur eine, die schwerwiegendste pathologisch-anatomische Diagnose angegeben. (mP = mit Ovulationshemmern; oP = Kontrollgruppe)

Alter (Jahre)	m P	o P
15 - 24	(36) 67%	(39) 66%
25 - 34	(79) 73%	(132) 73%
35 - 45	(48) 68%	(204) 65%
Gesamtanzahl	n = 163	n = 375

Tab. 4: Absolute () und relative (%) Häufigkeiten der Mastopathie I bei Simulierung gleicher Belegung für jede Altersgruppe.
(mP = mit Ovulationshemmern; oP = Kontrollgruppe)

Alter (Jahre)	m P	o P
15 - 24	(19) 35%	(24) 41%
25 - 34	(19) 18%	(47) 26%
35 - 45	(7) 10%	(65) 21%
Gesamtzahl	n = 45	n = 136

Tab. 5: Absolute () und relative (%) Häufigkeiten des Fibroadenom I bei Simulierung gleicher Belegung für jede Altersgruppe.
(mP = mit Ovulationshemmern; oP = Kontrollgruppe)

Alter (Jahre)	m P	o P
15 - 24	(5) 9%	(7) 12%
25 - 34	(7) 7%	(3) 2%
35 - 45	(1) 1%	(6) 2%
Gesamtzahl	n = 13	n = 16

Tab. 6: Absolute () und relative (%) Häufigkeiten des Fibroadenom II bei Simulierung gleicher Belegung für jede Altersgruppe.
(mP = mit Ovulationshemmern; oP = Kontrollgruppe)

Alter (Jahre)	m P	o P
15 - 24	(3) 6%	(1) 2%
25 - 34	(13) 12%	(12) 7%
35 - 45	(12) 17%	(37) 12%
Gesamtzahl	n = 28	n = 50

Tab. 7: Absolute () und relative (%) Häufigkeiten der Mastopathie II bei Simulierung gleicher Belegung für jede Altersgruppe.
(mP = mit Ovulationshemmern; oP = Kontrollgruppe)

Alter (Jahre)	m P	o P
15 - 24	(2) 4%	(1) 2%
25 - 34	(7) 6%	(12) 7%
35 - 45	(9) 13%	(35) 12%
Gesamtzahl	n = 18	n = 48

Tab. 8: Absolute () und relative (%) Häufigkeiten der Mastopathie III bei Simulierung gleicher Belegung für jede Altersgruppe.
(mP = mit Ovulationshemmern; oP = Kontrollgruppe)

Alter (Jahre)	m P	o P
15 - 24	0 —	0 —
25 - 34	(4) 4%	(6) 3%
35 - 45	(9) 13%	(39) 12%
Gesamtzahl	n = 13	n = 45

Tab. 9: Absolute () und relative (%) Häufigkeiten des Carcinoms bei Simulierung gleicher Belegung für jede Altersgruppe.
(mP = mit Ovulationshemmern; oP = Kontrollgruppe)

Menarche	m P	o P
< 13 Jahre	(27) 23%	(53) 23%
14 - 15 Jahre	(16) 18%	(62) 26%

Tab. 10: Absolute () und relative (%) Häufigkeiten des Fibroadenom I, abhängig vom Zeitpunkt der Menarche.

(mP = mit Ovulationshemmern; oP = Kontrollgruppe)

Menstruationszyklus	m P	o P
regelmäßig	(40) 22%	(112) 25%
unregelmäßig	(4) 11%	(18) 22%

Tab. 11: Absolute () und relative (%) Häufigkeiten des Fibroadenom I, abhängig vom Menstruationszyklus.
(mP mit Ovulationshemmer; oP = Kontrollgruppe)

Geburtenzahl	m P	o P
0	(21) 24%	(53) 27%
1 - 2	(21) 18%	(64) 22%
3	(2) 7%	(17) 26%

Tab. 12: Absolute () und relative (%) Häufigkeiten des Fibroadenom I, abhängig von der Zahl der Geburten.

(mP = mit Ovulationshemmern; oP = Kontrollgruppe)

Menarche	Fibroadenom II		Mastopathie II	
	m P	o P	m P	o P
< 13 Jahre	(6) 5%	(4) 2%	(13) 11%	(20) 9%
14 - 15 Jahre	(5) 6%	(9) 4%	(13) 15%	(23) 10%

Tab. 13: Absolute () und relative (%) Häufigkeiten der Epithelproliferationen ohne Atypien bei Fibroadenom und Mastopathie, abhängig vom Zeitpunkt der Menarche.
(mP = mit Ovulationshemmern; oP = Kontrollgruppe)

Menstruationszyklus	Fibroadenom II		Mastopathie II	
	m P	o P	m P	o P
regelmäßig	(12) 7%	(13) 3%	(18) 10%	(39) 9%
unregelmäßig	(1) 3%	(2) 3%	(6) 16%	(8) 10%

Tab. 14: Absolute () und relative (%) Häufigkeiten der Epithelproliferationen ohne Atypien bei Fibroadenom und Mastopathie, abhängig vom Menstruationszyklus.
(mP = mit Ovulationshemmern; oP = Kontrollgruppe)

Geburtenzahl	Fibroadenom II		Mastopathie II	
	m P	o P	m P	o P
0	(6)	7%	(14)	16%
1 - 2	(7)	6%	(11)	10%
3	(0)	—	(3)	10%
				10%
				11%
				8%

Tab. 15: Absolute () und relative (%) Häufigkeiten der Epithelproliferationen ohne Atypien bei Fibroadenom und Mastopathie, abhängig von der Zahl der Geburten.
(mP = mit Ovulationshemmern; oP = Kontrollgruppe)

Diagnosen	E i n n a h m e z e i t			alle
	< 1 Jahr	1 - 2 Jahre	> 2 Jahre	
Mastopathie I	(66) 67%	(40) 69%	(49) 73%	(155) 70%
Fibroadenom I	(19) 19%	(14) 24%	(12) 18%	(45) 19%
Fibroadenom II	(6) 6%	(5) 9%	(2) 3%	(13) 6%
Adenom	(1) 1%	(0) —	(3) 5%	(4) 2%
Gangpapillom	(0) —	(1) 2%	(1) 2%	(2) 1%
Mastopathie II	(15) 15%	(4) 7%	(7) 10%	(26) 12%
Fibroadenom III	(1) 1%	(1) 2%	(1) 2%	(3) 1%
Mastopathie III	(6) 6%	(6) 10%	(6) 9%	(18) 8%
Carcinom	(4) 4%	(4) 7%	(5) 8%	(13) 6%
Gesamtzahl	n = 98	n = 58	n = 67	n = 223

Tab. 16: Absolute () und relative (%) Häufigkeiten der pathologisch-anatomischen Diagnosen, abhängig von der Medikamenteneinnahmedauer.

Diagnosen	Eugynon	Lyndiol	Kontrollgruppe
Mastopathie I	(37) 49,4%	▲ (19) 59,4%	(284) 51,0%
Fibroadenom I	▽ (11) 13,4%	▽ (5) 15,6%	(129) 23,2%
Fibroadenom II	(3) 4,0%	▲ (2) 6,3%	(16) 2,9%
Adenom	▲ (3) 4,0%	(0) —	(8) 1,4%
Gangpapillom	(1) 1,3%	▲ (1) 3,1%	(2) 0,4%
Mastopathie II	(7) 9,3%	(3) 9,4%	(49) 8,8%
Mastopathie III	▲ (7) 9,3%	(1) 3,1%	(24) 4,3%
Carcinom	(7) 9,3%	▽ (1) 3,1%	(45) 8,1%
Gesamtzahl	n = 76	n = 32	n = 557

Tab. 17: Häufigkeiten und Verteilungen der pathologisch-anatomischen Diagnosen von Mammaerkrankungen bei Frauen im geschlechtsreifen Alter, die als orale monophasische Steroidkontrazeptiva nur Eugynon^R oder nur Lyndiol^R eingenommen haben, und bei Frauen, die keine hormonhaltigen Medikamente eingenommen haben.

Alter (Jahre)	gynäkologische Vorsorgeuntersuchung	Mammaprobe - excisionen
15 - 24	$\left(\frac{37}{105}\right)$ 35%	$\left(\frac{19}{35}\right)$ 54%
25 - 34	$\left(\frac{375}{1323}\right)$ 28%	$\left(\frac{34}{83}\right)$ 41%
35 - 45	$\left(\frac{253}{1520}\right)$ 17%	$\left(\frac{19}{112}\right)$ 17%
Gesamtzahl	$\left(\frac{665}{2948}\right)$ 23%	$\left(\frac{72}{230}\right)$ 31%

Tab. 18: Prozentualer Anteil der Frauen im geschlechtsreifen Alter aus dem Einzugsgebiet München und weiterer Umgebung, die im Jahre 1971 Ovulationshemmer eingenommen haben.

Ermittelt aus dem Einsendungsgut des Pathologischen Institut der Universität München

- a) bei Frauen, die sich einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung mit Portio uteri-Abstrich unterzogen haben
- b) bei Frauen, die sich einer Mammaprobeexcision wegen eines verdächtigen Befundes unterzogen haben.

Alter (Jahre)	1969	1970	1971	1969 - 1971
15 - 24	$\left(\frac{11}{30}\right)$ 34%	$\left(\frac{24}{48}\right)$ 50%	$\left(\frac{19}{35}\right)$ 54%	$\left(\frac{54}{113}\right)$ 48%
25 - 34	$\left(\frac{25}{71}\right)$ 35%	$\left(\frac{49}{136}\right)$ 36%	$\left(\frac{34}{83}\right)$ 41%	$\left(\frac{108}{290}\right)$ 37%
35 - 45	$\left(\frac{28}{119}\right)$ 24%	$\left(\frac{24}{156}\right)$ 15%	$\left(\frac{19}{112}\right)$ 17%	$\left(\frac{71}{387}\right)$ 18%
15 - 45	$\left(\frac{64}{220}\right)$ 29%	$\left(\frac{97}{340}\right)$ 29%	$\left(\frac{72}{230}\right)$ 31%	$\left(\frac{233}{790}\right)$ 30%

Tab. 19: Prozentualer Anteil der Frauen im geschlechtsreifen Alter mit oralen Kontrazeptiva, bei denen eine Mammaprobeexcision wegen eines verdächtigen klinischen Befundes durchgeführt worden ist.

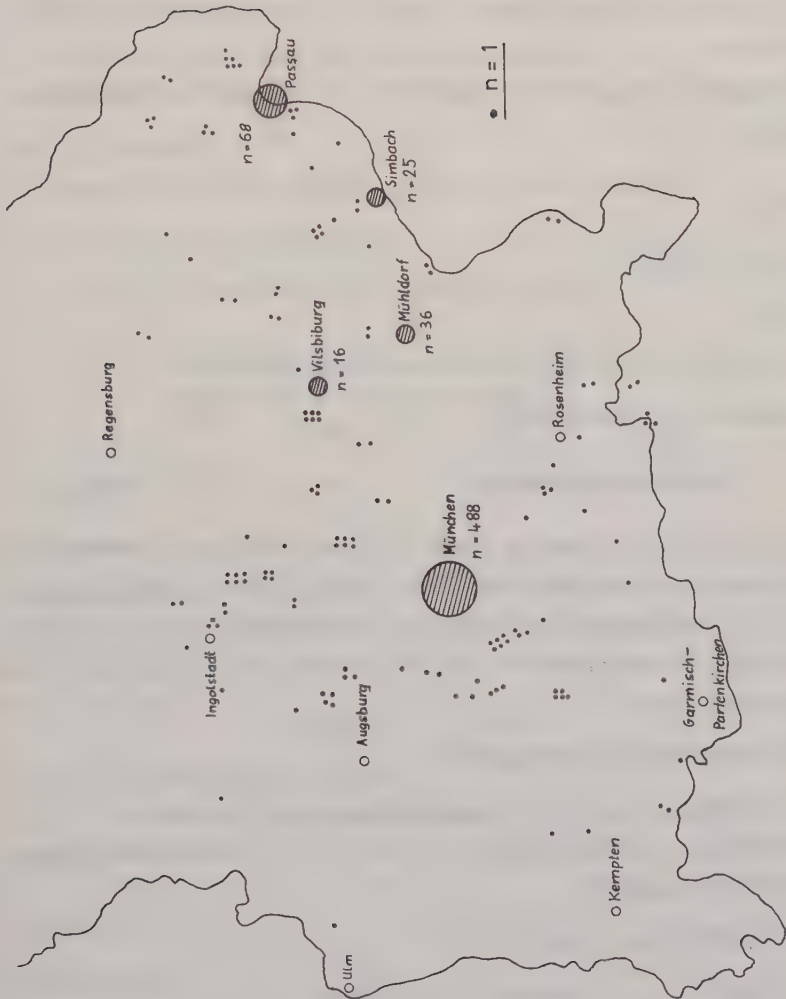


Abb. 1: Einzugsgebiet des biopsychischen Untersuchungsgutes am Pathologischen Institut der Universität München in den Jahren 1969 bis 1971 (790 ausgewertete Probeexcisionen der Mamma von Frauen im Alter von 15 bis 45 Jahren)

Abb. 2

Bitte Zutreffendes X ankreuzen oder ausfüllen (z.B. 1 2)

Sind mehrere Antworten bei einer Frage zutreffend, so sind auch diese anzukreuzen.

Als Bezugspunkt für zeitliche Angaben gilt der Monat der Brustdrüsenoperation

1. JNr.

2. Operationsmonat

3. Alter

4. In welchem Lebensalter trat die erste Regelblutung auf

5. Haben Sie noch Regelblutung ja 1 nein 2
bin in Schwangerschaft 3 im Monat

Bitte machen Sie auch dann zu Frage 6, 7 und 8 Angaben, wenn keine Regelblutungen mehr auftreten. Sofern die "Antibabypille" eingenommen wird oder wurde, und dadurch eine Änderung im Menstruationszyklus aufgetreten ist, sollen sich die Angaben auf die Zeit beziehen, in der die "Pille" nicht eingenommen wurde.

6. Die Regelblutungen erfolgen(ten) in

regelmäßigen 1 unregelmäßigen 2 Abständen
(Änderungen in den Abständen von mehr als 6 Tagen werden als unregelmäßig angesehen)

7. Die Regelblutungen sind (waren)

schwach 1 normal 2 stark 3

8. Die Abstände der Regelblutungen sind (waren)

kleiner als 26 Tage 1
zwischen 26 und 30 Tagen 2
größer als 30 Tage 3

(Forts. Abb. 2)

9. Zahl der Schwangerschaften

(einschließlich Eileiterschwangerschaften, Abgänge,
Fehlgeburten usw.)

10. Zahl der Geburten

(Zwillings- oder Drillingsgeburten zählen als eine Geburt)

11. Bei wieviel Geburten wurde gestillt

12. Sind früher schon Brustdrüsenoperationen erfolgt

ja nein

1

2

Wenn ja, in welchem Alter und welche Brust

rechts

links

Alter

1. Operation

2. Operation

3. Operation

4. Operation

5. Operation

1

2

13. Welche Symptome sind aufgetreten

von Ihnen entdeckt

vom Arzt entdeckt

Keine

01

Schmerzen

02

02

Absonderungen

03

03

Knoten an der Brust

04

04

Knoten in der Achsel

05

05

Verhärtung/Schwellung

06

06

Einziehung der Brust-
warze

07

07

Einziehung der Haut	08	08
Vergrößerung der Brust	09	09
	10	10

Sonstige Symptome:

.....

14. Wie lange vor der Operation haben Sie (oder der Arzt) eine Brustdrüsenveränderung festgestellt

einige Tage oder überhaupt nicht

Wochen Monate Jahre

15. Welche Brust ist jetzt betroffen

Geben Sie die Stelle(n) im Schema an



rechts



links

Gesamtoperation
rechts links

6

6

16. Sind beide Eierstöcke operativ entfernt oder bestrahlt worden

ja 1 nein 2

Wenn ja, vor wieviel Jahren wurden sie bzw. der zweite entfernt oder bestrahlt

17. Leiden Sie an einer oder mehrerer folgender Krankheiten

- | | |
|--------------------------------------|---|
| 1) Schilddrüsenunterfunktion | 1 |
| 2) Schilddrüsenüberfunktion | 2 |
| 3) Insulinbedürftige Zuckerkrankheit | 3 |
| 4) Eierstockunterfunktion | 4 |

(Forts. Abb. 2)

5) Nebennierenrindenhormonstörung	5
6) Hypophysenhormonstörung	6
7)	7

18. Körpergewicht (ohne Kleidung) in kg

Körpergröße (ohne Schuhe) in cm

19. Wurde die "Antibabypille" eingenommen

ja	1	nein	2
----	---	------	---

Die Fragen 20 - 24 entfallen, wenn keine Antibabypille jetzt oder früher eingenommen worden ist.

20. Vor wievielen Jahren bzw. Monaten wurde die
"Pille" das erste Mal genommen

21. Ingesamte Dauer der Pilleneinnahme unter Abzug der ausgesetzten
Monate bzw. Jahre

Jahre	Monate
-------	--------

22. Seit wann wird die "Pille" nicht mehr eingenommen

Jahre	Monate
-------	--------

23. Angabe der Pillenart in der zeitlichen Reihenfolge und Dauer der Ein-
nahme, soweit dies noch bekannt ist

	Code ^{*)}	Jahre	Monate
1).....			
2).....			
3).....			
4).....			
5).....			
6).....			

*) wird vom Arzt ausgefüllt

(Forts. Abb. 2)

24. Haben Sie seit Einnahme der "Pille" Beschwerden, die Sie früher nicht kannten

Depressionen	1
Kopfschmerzen	2
Venenthrombose	3
Gewichtszunahme	4
häufiger Infektionen	5
Übelkeit	6
Hautausschlag (Akne)	7
Zwischenblutung	8
Sonstige	
.....	

25. Haben Sie länger als 3 Monate vor der Operation ein hormonhaltiges Medikament (außer der "Pille") eingenommen

ja 1 nein 2

Name des Medikamentes

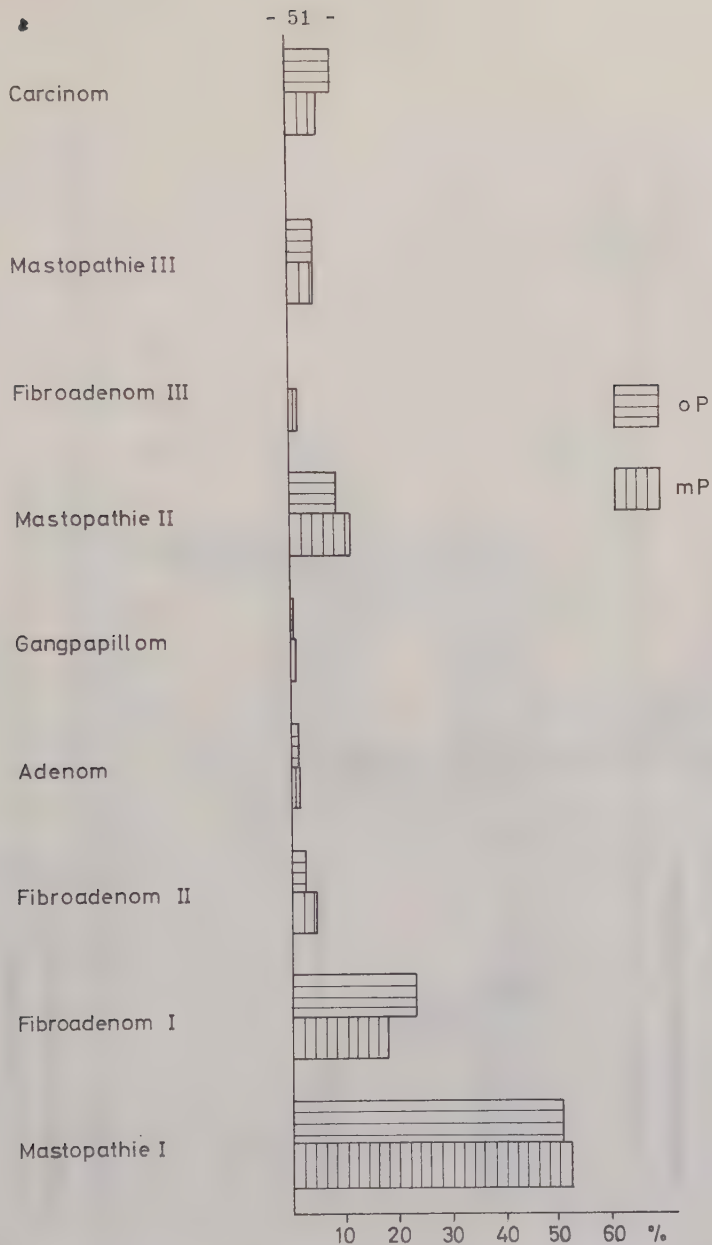


Abb. 3: Häufigkeiten der pathologisch-anatomischen Diagnosen bei Patientinnen mit bekannter Sexual- und Medikamentenanamnese (mP = mit Ovulationshemmern; oP = Kontrollgruppe)

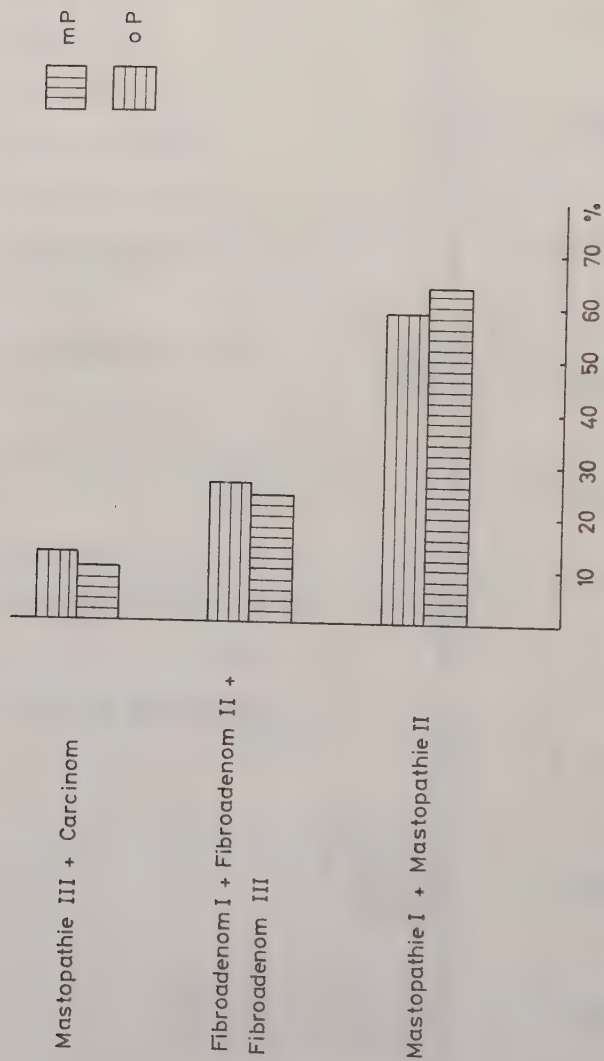


Abb. 4: Häufigkeiten der pathologisch-anatomischen Diagnosen bei Patientinnen mit bekannter Sexual- und Medikamentenanamnese.
(mP = mit Ovulationshemmern; oP = Kontrollgruppe)

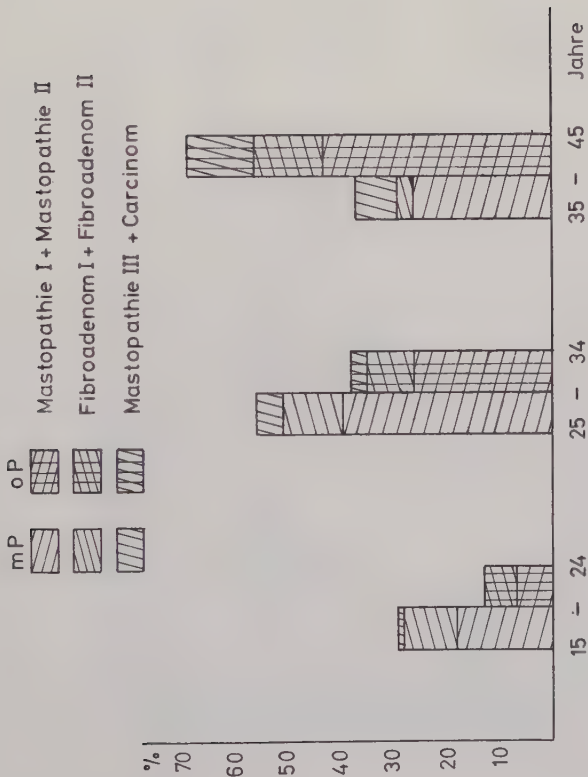


Abb. 5: Häufigkeiten der Brustdrüsenkrankungen bei Patientinnen mit bekannter Sexual- und Medikamentenanamnese.
(mP = mit Ovulationshemmern; oP = Kontrollgruppe)

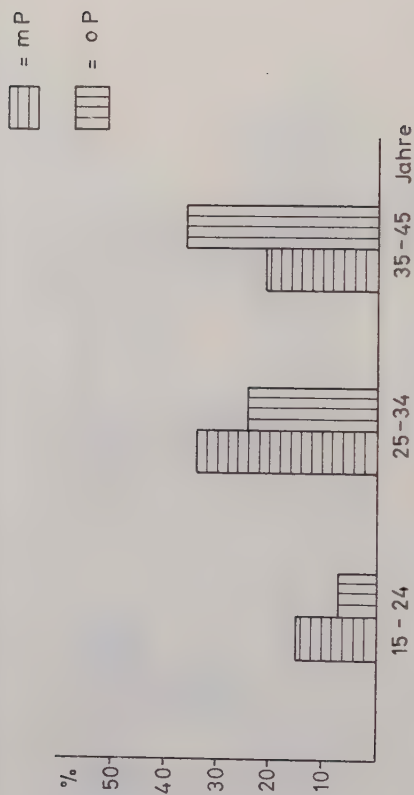
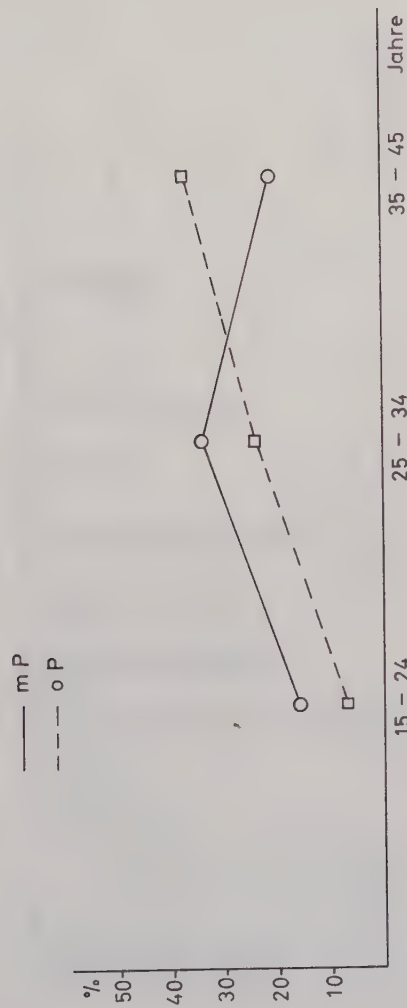


Abb. 6a: Relative Häufigkeiten der Mastopathie I.
(mP = mit Ovulationshemmern; oP = Kontrollgruppe)



~ Abb. 6b: Relative Häufigkeiten der Mastopathie I.
(mP = mit Ovulationshemmern; oP = Kontrollgruppe)

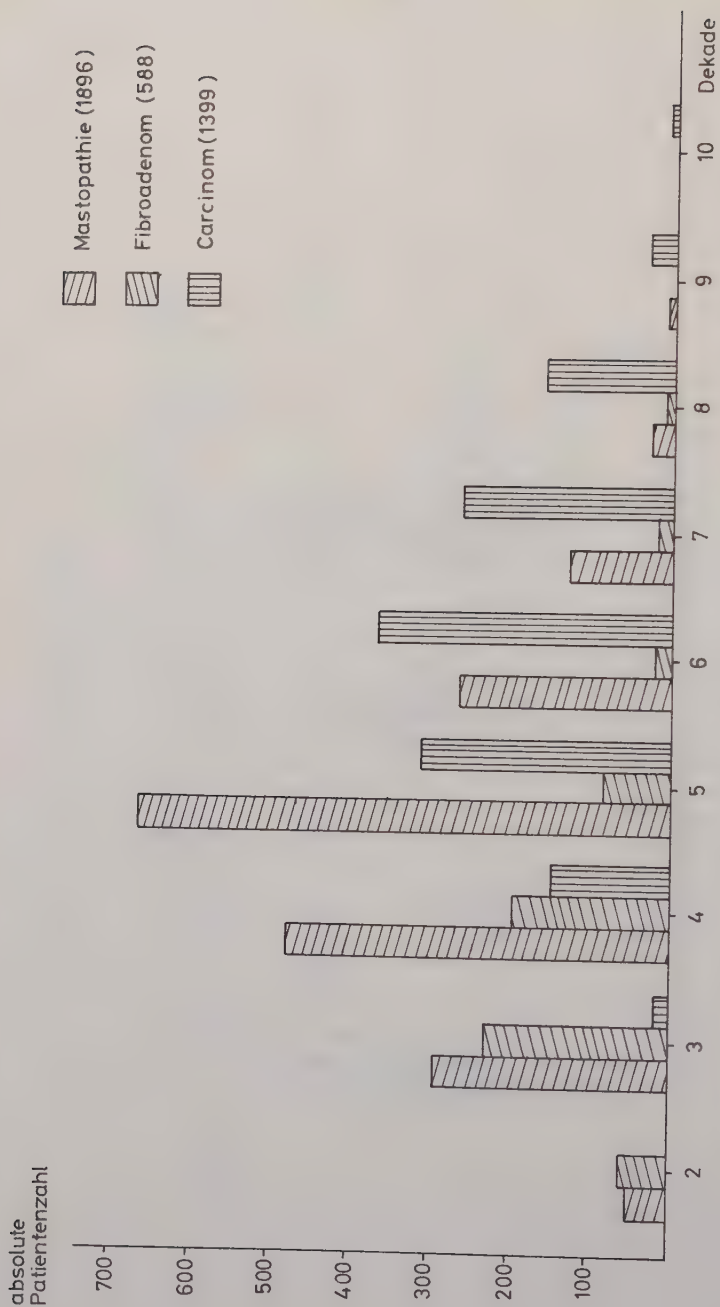


Abb. 7: Häufigkeitsverteilung von Mastopathie, Fibroadenom und Carcinom bei 3.883 Patientinnen mit klinischem Mammabefund (Pathologisches Institut der Universität München, 1958 - 1964).

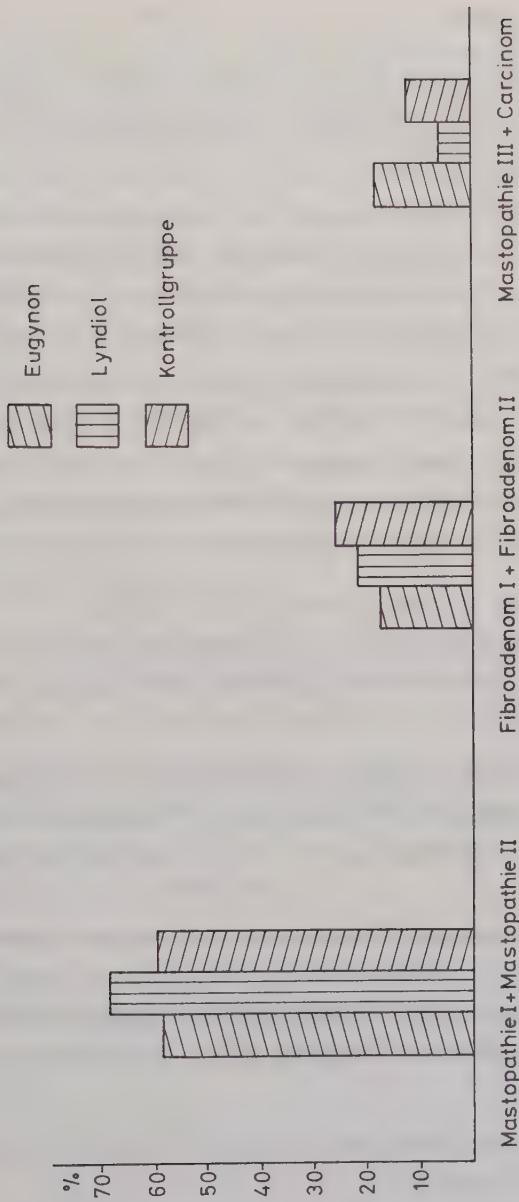


Abb. 8: Verteilungen der pathologisch-anatomischen Diagnosen von Mammaerkrankungen bei Frauen im geschlechtsreifen Alter, die als orale monophasische Steroidkontrazeptiva nur Eugynon^R oder nur Lyndiol^R eingenommen haben, und bei Frauen, die keine hormonhaltigen Medikamente eingenommen haben.

6.0 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit ist eine eventuelle Abhängigkeit nicht-entzündlicher Brustdrüsenerkrankungen bei Behandlung mit oralen Kontrazeptiva untersucht worden.

Die Untersuchungen stützen sich auf 790 unausgewählte Mammaprobeexcisionen von Frauen im geschlechtsreifen Alter (233 Fälle mit oralen Kontrazeptiva, 557 Fälle ohne hormonale Medikation). Dabei sind die Häufigkeiten der wichtigsten Mammaerkrankungen verglichen worden.

Bezugspunkte der vergleichenden Häufigkeiten nicht-entzündlicher Mammaerkrankungen waren drei Altersklassen (15 bis 24 Jahre, 25 bis 34 Jahre, 35 bis 45 Jahre), Sexualzyklus (Menarche, Menstruationszyklus, Geburtenzahl), Medikamenteneinnahmedauer (unter 1 Jahr, 1 bis 2 Jahre, über 2 Jahre) und Medikamentenzusammensetzung.

Folgende vorläufige Ergebnisse sind ermittelt worden:

1. Der Anteil von Frauen mit Ovulationshemmern liegt in unserem Untersuchungsgut über den geschätzten Prozentzahlen in der Bundesrepublik.
2. Die absoluten und prozentualen Häufigkeiten der pathologisch-anatomischen Diagnosen der Patientinnen mit oralen Ovulationshemmern weichen teilweise von der Kontrollpopulation ab. Auffällig sind dabei
 - a) eine Abnahme der Fibroadenome ohne stärkere Epithelproliferationen von 24% auf 19%,
 - b) eine Zunahme der intraductalen Epithelproliferationen bei Fibroadenomen von 3% auf 6% und bei Mastopathien von 9% auf 12%.
3. Infiltrierende Carcinome erscheinen bisher bei Frauen mit Kontrazeptiva etwas seltener.
4. Bei Unterteilung in drei Altersklassen fällt auf:

- a) Die relative Häufigkeit der Mastopathien ohne stärkere Epithelproliferation ist bei Simulierung gleicher Belegung in allen drei Altersklassen bei beiden Populationen gleich.
 - b) Die relative Häufigkeit der Fibroadenome nimmt bei Simulierung gleicher Belegung in allen drei Altersklassen mit zunehmendem Alter stabil ab; die Abnahme ist bei den Frauen mit Ovulationshemmern stärker ausgeprägt.
 - c) Die relative Häufigkeit der Mastopathien mit regulären und atypischen Epithelproliferationen und der infiltrierenden Carcinome nimmt in beiden Populationen bei Simulierung gleicher Belegung in allen drei Altersklassen stabil zu.
5. Die Fibroadenome ohne stärkere Epithelproliferation sind bei Frauen mit verspäteter Menarche und unregelmäßigem Menstruationszyklus seltener, wenn sie ein orales Kontrazeptivum einnehmen, als bei den Frauen der Kontrollpopulation.
6. Die Epithelproliferationen ohne Atypien bei Mastopathien und Fibroadenomen zeigen keine stabile Abweichung bei Berücksichtigung der Menarche, des Menstruationszyklus und der Geburtenzahl.
7. Eine auffällige Verschiebung der Diagnosehäufigkeiten tritt bei unterschiedlich langem Gebrauch der Ovulationshemmer nicht auf. Alle erwähnten Veränderungen sind bereits nach weniger als einem Jahr Einnahmedauer nachweisbar.
8. Die Verschiebungen der Erkrankungshäufigkeiten scheinen von unterschiedlichen Medikamentenzusammensetzungen abhängig zu sein. Stärkere und zum Teil atypische Epithelproliferationen dürften dabei zumindest teilweise auf die gestagene Wirksamkeit zurückzuführen sein.

7.0 Addendum

Die Untersuchungen sind mit Unterstützung der deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG Pr 101/1) und der pharmazeutischen Firmen Organon GmbH, München und Schering AG, Berlin durchgeführt worden.

Herrn Dipl.-Ing. H. Seidel (Institut für Datenverarbeitung der Technischen Universität München) danken wir für die Datenerfassung und statistische Auswertung.

Frau D. Isak danken wir für die Mitarbeit bei der Archivierung der Fragebogenaktion.

8.0 Literatur:

1. Ackerman, L.V. and H.B. Taylor:
Lesion of the mammary gland.
35th Annunal Seminar, American Society of Clinical Pathologists, Chicago III (1970).
2. Allen, W.:
Possible hazards in estrogen administration.
Cancer 24 (1969), 1137.
3. Ambrus, J.L., K.R. Niswander, N.G. Conrey, E.F. Wamsteker, and I.B. Mink:
Progestional agents and blood coagulation.
II. Amer. J. Obstet. and Gynec. 103 (1969), 994.
4. Anderson, R.R. and C.W. Turner:
Synergistic effect of various hormones on experimental mammary gland growth in mice.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 113 (1963), 308.
5. Arthes, F.G., P.E. Sartwell and E.F. Lewison:
The pill, estrogens, and the breast. Epidemiologic aspects.
Cancer 28 (1971), 1391.
6. Atwood, M.E.:
Cytology and the contraceptive pill.
J. Obstet. and Gynec. Brit. Cwlth. 73 (1966), 661.
7. Beller, F.K. and R.F. Porgess:
Blood coagulation and fibrinolytic enzyme studies during cyclic and continous application of progestational agents.
Am. J. Obstet. and Gynec. 97 (1967), 448.

8. Bolognese, R.J., St. Piver and J.D. Feldmann:
Galactorrhea and abnormal menses associated with a
long-acting progesterone.
J. Amer. Med. Assn. 199 (1967), 42.
9. Borth, R.:
Endocrinology of human menstrual cycle: Opinions and
hypotheses.
Vitam. and Horm. 25 (1967), 123.
10. Brehm, H.:
Circulation, blood coagulation and clinical observations
during hormonal suppression of ovulation.
Int. J. Fertil. 9 (1964), 45.
11. Brown, J.M.:
Histological modification of fibroadenoma of breast
associated with oral contraceptives.
Med. J. Aust. 1 (1970), 276.
12. Buchler, D. and J.C. Warren:
Effects of estrogen on glucose tolerance.
Amer. J. Obstet. and Gynec. 95 (1966), 479.
13. Cowie, A.T., S.J. Folley, F.H. Malpress and K.C.
Richardson:
Studies on the hormonal induction of mammary growth and
lactation in the goat.
J. Endocr. 8 (1949), 284.
14. Curtis, C.:
Factors influencing lobulo-alveolar development and
mammary secretion in the rat.
Endocrinology 45 (1949), 284.

15. Dacic, Z.:
Serumenzym-Untersuchungen zur Frage der Leberschädigung durch orale Ovulationshemmer.
Med. Welt 17 (1966), 108.
16. Daly, R.J., F.J. Kane jr. and J.A. Ewing:
Psychosis associated with the use of a sequential oral contraceptive.
Lancet 2 (1967), 444.
17. Damm, H.C., W.R. Miller and C.W. Turner:
Effect of pregnenolone, progesterone and derived metabolites on mammary gland growth in rats.
Proc. soc. exp. Biol. 107 (1961), 989.
18. De Cholnoky, T.:
Mammary cancer in youth.
Surg. Gynec. Obstet. 77 (1943), 55.
19. Di Paola, F., F. Puchulu, M. Robin, R. Nicholson and M. Marti:
Oral Contraceptives and carbohydrate metabolism.
Amer. J. Obstet. and Gynec. 101 (1968), 206.
20. Doll, R.:
The long-term effects of steroid contraceptives.
J. Biosac. Sci. 2 (1970), 367.
21. Dormann, R.E. und G. Giffels:
Das Verhalten der Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Aldolase, beta-Glukuronidase und des Eiweißspektrums unter der Einwirkung eines Ovulationshemmers.
Med. Klin. 60 (1965), 1844.

22. Eisalo, A., P.A. Järvinen and T. Luukkainen:
Hepatic impairment during the intake of contraceptive pills.
Clinical trial postmenopausal women.
Brit. Med. J. 2 (1964), 426.
23. Eisalo, A., P.A. Järvinen and T. Luukkainen:
Liver funktion test during intake of contraceptive tablets
in pre-menopausal women.
Brit. Med. J. 1 (1965), 1416.
24. Eisalo, A., P.A. Järvinen and T. Luukkainen:
Importance of type of the progestagen in oral contra-
ceptives.
Acta obstet. et gynec. 45 (1966) Suppl. 9, 47.
25. Fechner, R.E.:
Breast cancer during oral contraceptive therapy.
Cancer 26 (1970), 1204.
26. Fechner, R.E.:
Fibroadenomas in patients receiving oral contraceptives.
A clinical and pathologic study.
Amer. J. Clin. Path. 53 (1970), 857.
27. Fechner, R.E.:
Fibrocystic disease in woman receiving oral contraceptive
hormones.
Cancer 25 (1970), 1332.
28. Folley, S.J.:
The Physiology and Biochemistry of Lactation.
Oliver & Boyd, Edinburgh (1956).

29. Food and Drug Administration (USA):
Advisory Committee on Obstetrics and Gynecology. Report on
the oral contraceptives.
Washington D.C., U.S.-Government Printing Office (1966).
30. Food and Drug Administration: (USA):
2nd report on the oral contraceptives.
Washington D.C. 1969
31. Frantz, A.:
In vitro bioassay methods.
Workshop Conference on Prolactin, Washington 1971
32. Froewis, J. und H. Kremer:
Zur Frage der kanzerogenen Wirkung von oral wirksamen
Östrogen-Gestagen-Hormonkombinationen.
Wien Klin. Wschr. 77 (1965), 792.
33. Geschickter, Ch.F., D. Lewis and C.G. Hartmann:
Tumors of breast related to oestron hormone.
Cancer 12 (1959), 767.
34. Gershberg, H., Z. Javier and M. Hulse:
Glucose tolerance in women receiving on ovulatory suppressant.
Diabetes 13 (1964), 378.
35. Goldenberg, V.E., N.K. Mottet, and M. Wolff:
Atypical features in breast carcinomas in patients on oral
contraceptives.
Amer. J. Clin. Path. 50 (1968), 635.

36. Goldenberg, V.E., L. Wiegenstein and N.K. Mottet:
Florid breast fibroadenomas in patients taking hormonal
oral contraceptives.
Amer. J. Clin. Path. 49 (1968), 52.
37. Goolden, A.W.G., J.M. Gartside and C. Sanderson:
Thyroid status in pregnancy and in women taking oral
contraceptives.
Lancet 1 (1967), 12.
38. Gray, L.A.:
The breast as viewed by a gynecologist.
Cancer 23 (1969), 814.
39. Gregg, W.J.:
Galactorrhea after contraceptive hormones.
New Eng. J. Med. 274 (1966), 1432.
40. Gual, C., C. Beccera, E. Rice-Wray and J.W. Goldzieher:
Inhibition of ovulation by estrogen.
Amer. J. Obstet and Gynec. 97 (1967), 443.
41. Haagensen, C.D.:
Diseases of the breast.
Philadelphia. W.A. Saunders (1956), p. 336.
42. Haagensen, C.D.:
The physiology of the breast as it concerns the clinician.
Amer. J. Obstet. and Gynec. 109 N. 2 (1971), 206.

43. Halberstadt, E., H. Brehm, L. Wüst, I. Lüters und
I. Kollmar:
Zur Frage eines erhöhten Thromboserisikos bei Kurz- und Lang-
zeittherapie mit oralen Ovulationshemmern.
Med. Welt I (1968), 806.
44. Haller, J., A. König und H. Poliwoda:
Hormonausscheidungen und Blutgerinnungsfaktoren unter oraler
Gestagen-Östrogen-Behandlung (Beurteilung des Thrombo-
phlebitisrisikos).
Geburtsh. und Frauenheilk. 25 (1965), 215.
45. Haller, J.:
Ovulationshemmung durch Hormone.
2. Auflage, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1968.
46. Hammerstein, J.:
Niedrigdosierte Gestagen-Dauerapplikation, eine neue Form
der hormonalen Kontrazeption. - Eigene Erfahrungen und
Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus.
Arch. Gynäk. 207 (1969), 48.
47. Hammerstein, J.:
Theoretische Grundlagen der hormonalen Kontrazeption.
Med. Klinik 65 (1970), 1279.
48. Hertz, R.:
The problem of possible effects of oral contraceptives on
cancer of the breast.
Cancer 24 (1969), 1140.
49. Hoffmann, F.:
Über die Wirkungen des Follikelhormons auf den histologischen
Aufbau der menschlichen Brustdrüse.
Zbl. Gynäk. 8 (1939), 422.

50. Holzbach, R.T. and J.H. Sanders:
Recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy. Observations on pathogenesis.
J. Amer. Med. Assn. 193 (1965), 542.
51. Horseley, J.S. III., E.M. Alrich and C.B. Wright:
Carcinoma of the breast in women 35 years of age or younger.
Amer. Surg. 169 (1969), 839.
52. Huggins, C. and P.V. Moulder:
Studies on the mammary tumors of dogs. I. Lactation and the influence of ovariectomy and suprarenalectomy thereon.
J. exp. Med. 80 (1944), 441.
53. Izsak, F.C. and M. Krispin:
Cancer of the breast in an adolescent girl.
Harefuah 15 (1968), 464.
54. Kaiser, R.:
Endokrine Schutzmechanismen gegen Endometrium- und Mammapcarinom.
Dtsch. Med. Wschr. 94 (1969), 2467.
55. Keeler, M.H., F. Kane and R. Daly:
Acute schizophrenic episode following abrupt withdrawal of Enovid in an patient with previous post-partum psychiatric disorder.
Amer. J. Psychiat. 120 (1964), 1123.
56. Kirkham, W.R., and Ch. W. Turner:
Induction of mammary growth in rats by estrogens and progesterone.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 87 (1955), 139.

57. Kistner, R.W.:
The pill.
Delacoste Press. New York (1969).
58. Kleiner, G.J., L. Kresch and I.M. Arias:
Studies of hepatic excretory function.
II. The effect of norethynodrel and mestranol on bromsul-
falein sodium metabolism in women of child-bearing age.
New England J. Med. 273 (1965), 420.
59. Kleiss, E.:
Zum Problem der zyklischen Veränderungen in der weiblichen
Brustdrüse.
Gegenbauers Morph. Jahrbuch 104 (1963), 609.
60. Kraft, H.G.:
Beeinflussung extragenitaler Steuerungsmechanismen durch
hormonelle Kontrazeptiva bei Menschen und Versuchstieren.
Arzneim. Forsch. (Drug. Res.) Jhrg. 21, Nr. 6 (1971), 830.
61. Kumaresan, D. and Ch. W. Turner:
Effect of various hormones on mammary gland growth of
ovariectomized rats.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 125 (1967), 556.
62. Leis, H.P.:
The pill and the breast.
New York J. Med. 70 (1970), 2911.
63. Lewison, E.E.:
The pill, estrogens, and the breast. Clinical aspects.
Cancer 28 (1971), 1400.

64. Ludwig, H.:
Hämatologische und hämostaseologische Befunde bei der
Ovulationshemmung durch Östrogen-Gestagen-Kombinationen.
Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 21 (1965), 198.
65. Ludwig, H.:
Ovulationshemmer, Hämostase und Gefäßkomplikationen.
Der Gynäkologe, Bd. 2, Heft 4 (1970), 195.
66. Lyons, W.R. and D.A. Mc Ginty:
Effect of estrone and progesterone on male rabbit mammary
glands with varying doses of progesterone.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 48 (1941), 83.
67. Makela, V., J. Rapola and L. Saxen:
Histological changes in the breast after the use of oral
contraceptives.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 23. Suppl. 108 (1969), 70.
68. Medical Research Council:
Risk of thromboembolic disease in women taking oral
contraceptives. A preliminary communication by a sub-
committee.
Brit. Med. J. 2 (1967), 335.
69. Melamed, M.R., L.G. Koss, B.J. Flehinger, R.P. Kelisky
and H. Dubrow:
Prevalence rates of uterine cervical carcinoma in situ for
women using the diaphragm or contraceptive oral steroids.
Brit. Med. J. 3 (1969), 195.

70. Meites, J.:
Farm animals: hormonal induction of lactation and galactopoesis.
In: S.K. Kon and A.T. Cowie (eds.) "Milk: the mammary gland and its secretion" vol. 1, pp 321 - 367. Acad. Press
New York (1961).
71. Midgley, R.:
Radioimmunoassays.
Workshop Conference on Prolactin, Washington (1971).
72. Mixner, J.P. and C.W. Turner:
The mammogenic hormones of the anterior pituitary.
II. The lobule-alveolar growth factor.
Res. Bull. Mo. agric. Exp. Sta. N^o. 378 (1943)
73. Morin, J.W. and J.S. Goldenberg:
Breast problems and oral contraceptives. A clinical note.
Com. Med. 30 (1966), 569.
74. Neumann, F.:
Chemische Konstitution und pharmakologische Wirkung der Gestagene.
In: Handbuch der exp. Pharmakologie, Bd. 12: Die Gestagene, Teil 1, S. 680. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, (1968).
Zit. n. Hammerstein.
75. Nilson, A. and P.E. Almgren:
Psychiatric symptoms during the post-partum period as related to use of oral contraceptives.
Brit. Med. J. 1 (1968), 453.

76. Nilson, A., L. Jacobson and C.A. Ingemanson:
Side-effects of an oral contraceptive with particular
attention to mental symptoms and sexual adaptation.
Acta obstet. et gynaec. scandinav. 46 (1967), 537.
77. Penman, H.G.:
The effect of oral contraceptives on the histology of
carcinoma of the breast.
J. Pathol. 101 (1970), 66.
78. Plotz, E.J. and M.E. Davis:
Endocrine patterns in pregnant diabetic women.
Clin. Obstet. and Gynec. 5 (1962), 346.
79. Plotz, E.J.:
Nebenwirkungen antikonzeptioneller Steroide.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 30 (1970), 193.
80. Prechtel, K.:
Beziehungen der Mastopathie zum Mammacarcinom.
Fortschr. Med. 90 (1972), 43.
81. Prechtel, K.:
Ovulationshemmer und Brustdrüsenveränderungen bei Frauen
im geschlechtsreifen Alter.
Münch. Med. Woch. 47 (1969), 2443.
82. Prechtel, K.:
Mastopathie und altersabhängige Brustdrüsenveränderungen
und ihre Beziehung zum Carcinom.
Habilitationsschrift der Medizinischen Fakultät München (1970).

83. Rosen, S.W. and E.E. Gahres:
Nonpuerperal galactorrhea and the contraceptive pill.
Obstet. and Gynec. 29 (1967), 730.
84. Rotte, K. und U. Matissek:
Der Einfluß von Ovulationshemmern auf das Röntgenbild der weiblichen Brustdrüse.
Med. Klin. 66 (1971), 669.
85. Sartwell, P.E., A.T. Masi, F.G. Arthes, G.R. Greene and H.E. Smith:
Thromboembolism and oral contraceptives: a epidemiological case-control study.
Am. J. Epidem. 90 (1969), 365.
86. Scarff, R.W. and H. Torloni:
Histological typing of breast tumors.
(International histological classification of tumors, Nr. 2)
WHO, Geneva (1968).
87. Schachner, S.H.:
Galactorrhea subsequent to contraceptive hormones.
New. Engl. J. Med. 275 (1966), 1138.
88. Scharf, G. and W.R. Lyons:
Effect of estrone and progesterone on male rabbit mammary glands.
II. Varying doses of estrone.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 48 (1941), 86.
89. Segaloff, A. and W.S. Maxfield:
The synergism between radiation and estrogen in the production of mammary cancer in the rat.
Cancer Res. 31, No. 2 (1971), 166.

90. Smith, T.C. and B. Richterich:
Progesterone and mammary gland growth in guinea-pigs.
Anat. Rec. 125 (1956), 957.
91. Smith, T.C. and B. Richterich:
Synergism of estrogen and progesterone on mammary gland growth in guinea-pigs.
Endocrinology 63 (1958), 89.
92. Spellacy, W.N., K.L. Carlson, S.A. Birk and S.L. Schade:
Glucose and insulin alterations after one year of combinationtype oral contraceptive treatment.
Metabolism 17 (1968), 496.
93. Spellacy, W.N. and K.L. Carlson:
Plasma insulin and blood glucose levels in patients taking oral contraceptives.
Obstet. and Gynec. 95 (1966), 474.
94. Spellacy, W.N., K.L. Carlson and S.L. Schade:
Effect of a sequential oral contraceptive on plasma insulin and blood glucose levels after 6 months' treatment.
Am. J. Obstet. and Gynec. 101 (1968), 672.
95. Steinbeck, H.:
Die Wirkung verschiedener Gestagene auf Morphologie und Funktion der Milchdrüsen.
In: K. Junkmann (ed.) "Handbuch der experimentellen Pharmakologie", Bd. XXII/2, pp. 341 - 425, Springer, Berlin (1969).
96. Stoll, B.A.:
Effect of Lyndiol, an oral contraceptive, on breast cancer.
Brit. Med. J. I (1967), 150.

97. Sturgis, S.H.:
Estrogens, Progestagens and Breast Cancer.
New Engl. J. Med. 281, No. 18 (1969), 1014.
98. Symmers, W. St. C.:
Carcinoma of breast in transexual individuals after
surgical and hormonal interference with the primary and
secondary sex characteristics.
Brit. Med. J. 2 (1968), 83.
99. Taylor, H.B.:
Oral contraceptives and pathologic changes in the breast.
Cancer 28 (1971), 1388.
100. Traurig, H.H. and Ch. F. Morgan:
Autoradiographic studies of the epithelien of mammary gland
as influenced by ovarian hormones.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 115 (1964), 1076.
101. Traurig, H.H. and Ch. F. Morgan:
The effect of ovarian and hypophysal hormones on mammary
gland epithelial cell proliferation.
Anat. Rec. 150 (1964), 423.
102. Turner, C.W. and E.T. Gomez:
The normal and experimental development of the mammary gland.
III. The male and female dog.
Mo. Agr. Exp. Sta. Res. Bull. 207 (1934).
103. Ufer, J.:
Hormontherapie in der Frauenheilkunde Grundlagen und Praxis.
Walter de Gruyter & Co., Berlin, 4. Aufl. (1972).

104. Vessey, M.P., R. Doll and P.M. Sutton:
Investigation of the possible relation-ship between oral
contraceptives and benign and malignant breast disease.
Cancer 28 (1971), 1395.
105. Vessey, M.P. and J.A.C. Weatherall:
Venous thromboembolic disease and the use of oral
contraceptives. A review of mortality statistics in England
and Wales.
Lancet 2 (1969), 94.
106. von Olderhausen, H.-F., M. Eggstein, U. Dold und K. Knörr:
Ikterus bei intrahepatischer Cholestase nach Gaben von
antikonzeptionellen Steroiden.
Dtsch. Med. Wschr. 90 (1965), 1290.
107. Welschi, C.W. and J. Mertes:
Effects of a norethynodrel-mestranol combination (Enovid)
on development and growth of carcinogen-induced mammary
tumors in female rats.
Cancer 23, No. 3 (1969), 601.
108. Whright, I.S. (Chairman):
The final Enovid report.
J. New Drugs 3 (1963), 201.
109. Wilbert, L., E. Severidt, L. Kallmann, T. Hillmer und
W. Creutzfeld:
Serum-Enzymaktivitäten und Bromsulfaleinretention unter
Ovulationshemmern.
Dtsch. Med. Wschr. 93 (1968), 2207.

110. Wilson, R.A.:
The roles of estrogen and progesterone in breast and
genital carcinoma.
J. Amer. Med. Assoc. 182 (1962), 327.
111. World Health Organisation:
Clinical aspects of oral gestagens: Report of a WHO
Scientific Group.
Geneva (1966). (Technical Report Series WHO No. 326).
112. Yamamoto, H. and Ch. W. Turner:
Experimental mammary gland growth in rabbits by estrogen
and progesterone.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 92 (1956), 130.

Lebenslauf

Ich, Maximilian Zollner, wurde am 8. Mai 1940 als Sohn des Bäckermeisters Max Josef Zollner und seiner Ehefrau Barbara Maria geboren. Von 1946 bis 1951 besuchte ich die Volksschule in Roding, von 1951 bis 1960 das Humanistische Gymnasium in Straubing. Dort legte ich im Juli 1960 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1960 schrieb ich mich an der Universität München in den Fächern Biologie und Chemie ein. Nach drei Semestern entschloß ich mich zum Studium der Medizin, das ich am 31. August 1967 mit dem Staatsexamen abschloß.

Anschließend arbeitete ich ein Jahr als Medizinalassistent am Pathologischen Institut der Universität München, meine übrige Medizinalassistentenzeit leistete ich am Kreiskrankenhaus in Burghausen ab. Am 31. Oktober 1969 erlangte ich die Approbation als Arzt. Seitdem arbeite ich als Assistenzarzt im Kreiskrankenhaus Burghausen, zuletzt auf der Internen Abteilung.

Am 14. September 1963 heiratete ich Anne-Elisabeth Weiß aus Burghausen. Am 24. Juli 1964 wurde meine Tochter Anne-Kathrin, am 1. Dezember 1967 meine Tochter Dorothea und am 21. Februar 1969 die Zwillinge Anian und Isabel geboren.

